

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metformin Medical Valley 500 mg filmdrasjerte tabletter
Metformin Medical Valley 850 mg filmdrasjerte tabletter
Metformin Medical Valley 1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metformin Medical Valley 500 mg filmdrasjerte tabletter:
Én filmdrasjert tablett inneholder 500 mg metforminhydroklorid som tilsvarer 390 mg metforminbase.

Metformin Medical Valley 850 mg filmdrasjerte tabletter:
Én filmdrasjert tablett inneholder 850 mg metforminhydroklorid som tilsvarer 662,9 mg metforminbase.

Metformin Medical Valley 1000 mg filmdrasjerte tabletter:
Én filmdrasjert tablett inneholder 1000 mg metforminhydroklorid som tilsvarer 780 mg metforminbase.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Metformin Medical Valley 500 mg filmdrasjerte tabletter: Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett. Tabletten er 11 mm i diameter, er preget med '500' på den ene siden og er glatt på den andre siden.

Metformin Medical Valley 850 mg filmdrasjerte tabletter: Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett. Tabletten er 13,5 mm i diameter, er preget med '850' på den ene siden og er glatt på den andre siden.

Metformin Medical Valley 1000 mg filmdrasjerte tabletter: Hvit til elfenbenshvit, oval (19 mm x 10,5 mm) og bikonveks filmdrasjert tablett som er preget med '10' og 00 på hver side av det dype hakket på den ene siden og delestreken på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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 metformin brukes alene eller i kombinasjon med andre perorale legemidler mot diabetes eller i kombinasjon med insulin.
- Hos barn og ungdom (fra 10 år og oppover) kan metformin brukes alene eller i kombinasjon med insulin.

Behandling med metformin som førstelinjehandling 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 legemidler mot diabetes

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 blodsukkermålinger. En langsom økning av dosen kan forbedre den gastrointestinale toleransen.

Hos pasienter som bruker høye metformindoser (2-3 g per dag), kan to filmdrasjerte tabletter med Metformin Medical Valley 500 mg erstattes med én filmdrasjert tablett med Metformin Medical Valley 1000 mg.

Anbefalt maksimaldose er 3 g metforminhydroklorid daglig, fordelt på tre adskilte doser.

Hvis overgang fra et annet peroralt legemiddel mot diabetes 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 metforminhydroklorid er 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 ganger daglig, mens insulindosen tilpasses basert på blodsukkermålinger.

Eldre

Nyrefunksjon er potensielt nedsatt hos eldre pasienter. Dosering med metformin bør derfor 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 vurderinger
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.

*Pedi
atris
k
pop
ulas
jon*

**Mo
note
rapi
og
ko
mbi
nasj**

on med insulin

- Metformin 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 blodsuktermålinger. En langsom økning av dosen kan forbedre den gastrointestinale toleransen. Anbefalt maksimal døgndose av metforminhydroklorid er 2 g fordelt på 2–3 doser.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Skal tas i forbindelse med eller etter måltider. Tablettene må ikke knuses eller tygges på grunn av vond smak.

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 prekoma.
- Alvorlig nyresvikt ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$)
- Akutte tilstander som medfører risiko for nedsatt nyrefunksjon, f.eks. dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk.
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom), som f.eks. 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. Akkumulering av metformin forekommer ved akutt forverring av nyrefunksjonen og 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 f.eks. antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter som behandles 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, abdominale smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma ($> 5 \text{ mmol/l}$) 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 $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Hjertefunksjon

Pasienter med hjertesvikt 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 jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan føre til akkumulering av metformin 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

Diagnosen diabetes mellitus type II 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 ett år. Langtidsdata er imidlertid ikke tilgjengelige. Det anbefales derfor at effekten av metformin på disse parameterne følges nøye hos barn som behandles med metformin, spesielt hos barn i prepubertal alder.

Barn mellom 10 og 12 år

Kun 15 personer mellom 10 og 12 år deltok i de kontrollerte kliniske studiene med barn og ungdom. Selv om effekten og sikkerheten av metformin hos disse barna ikke viste seg å være annerledes enn hos eldre barn og ungdom, anbefales det å utvise forsiktighet ved forskrivning til barn mellom 10 og 12 år.

Øvrige forsiktighetsregler

Alle pasienter bør fortsette dietten med et jevnt karbohydratinntak i løpet av dagen. Overvektige pasienter bør fortsette med et kalorifattig kosthold.

Vanlige laboratorietester for kontroll av diabetes bør foretas regelmessig.

Metformin kan redusere serumnivået av vitamin B12. Risikoen for lavt nivå av vitamin B12 øker med 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 vitamin 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, med forsiktighet anbefales hvis det brukes i kombinasjon med insulin eller andre perorale antidiabetika (f.eks. legemidler som inneholder sulfonylurea eller meglitinider).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk anbefales ikke med:

Alkohol

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

Jodholdige 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 nedsette nyrefunksjonen 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 hyperglykemisk aktivitet (f.eks. glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika)

Hyppigere kontroll av blodsukker kan være nødvendig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Om 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-induktorer (som rifampicin) kan øke gastrointestinal absorpsjon 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 av metformin via nyrene.

Forsiktighet bør utvises, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, når disse legemidlene administreres samtidig med metformin. Plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin vurderes da OCT-hemmere/-induktorer 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 dødelighet. 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.

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 observert bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Det er imidlertid ikke anbefalt å amme under behandling med metformin, fordi det er begrenset mengde data tilgjengelig. Det bør gjøres en vurdering av 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 dosen for mennesker basert på sammenligninger av kroppsoverflate.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

Pasientene må imidlertid gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi hvis metformin brukes i kombinasjon med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurea, insulin eller meglitinider).

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkninger under behandlingsoppstart er kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og tap av appetitt, og de går som regel over av seg selv. For å forebygge disse bivirkningene er det anbefalt å ta metformin i 2 til 3 daglige doser for så å sakte øke dosen.

Følgende bivirkninger kan oppstå under behandling med metformin. Frekvenser 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 ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	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 ($< 1/10\ 000$)
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Nedsatt vitamin B12/vitamin B12-mangel			Laktacidose

<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Smaksforstyrrelser			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt appetitt*				
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>					Isolerte tilfeller av unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som går tilbake ved seponering av metformin
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>					Erytem, pruritus, urtikaria

*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.

Pediatrisk populasjon

I publiserte data og data etter markedsføring, samt i kontrollerte kliniske studier med en begrenset pediatrisk populasjon i alderen 10–16 år, som ble behandlet i 1 år, ble det rapportert om bivirkninger av samme type og alvorlighetsgrad som 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 doser av metforminhydroklorid på opptil 85 g, er det ikke blitt observert hypoglykemi. Det har derimot oppstått laktacidose under disse betingelsene. Alvorlig overdosering eller samtidige risikoer med metformin kan medføre laktacidose. Laktacidose er en akutt medisinsk tilstand og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin er hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, biguanider, ATC-kode: A10B A02

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt på både basal og postprandial hyperglykemi. Metformin stimulerer ikke insulinsekresjonen og fremkaller 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 forbindes metformin 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 absolutt risiko for diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og sammenlignet med kombinerte grupper med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin (7,5 tilfeller/1000 pasientår), diett alene (12,7 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,017$
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for dødsfall uansett årsak metformin (13,5 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (20,6 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,011$, og sammenlignet med kombinerte grupper med sulfonylurea og insulin monoterapi (18,9 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,021$
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin (11 tilfeller/1000 pasientår), diett alene (18 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,01$.

Metformin brukt som andrelinjebehandling i kombinasjon med sulfonylurea har 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 fastslått.

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte kliniske studier med en begrenset pediatrisk populasjon i alderen 10–16 år, behandlet i 1 år, viste samme respons som hos voksne med hensyn til glykemisk kontroll.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroralt inntak (metforminhydroklorid-tablett) nås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) omtrent innen 2,5 timer (t_{max}). Absolutt biotilgjengelighet av en tablett på 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid er ca. 50–60 % hos friske frivillige. Ikke absorbert fraksjon gjenfunnet i feces er 20–30 % etter peroralt inntak.

Etter peroral administrasjon viser absorpsjonen av metformin metningskinetikk, og absorpsjonen er ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken er ikke-lineær.

Ved anbefalte doser og doseringsintervaller for metformin oppnås steady-state plasmakonsentrasjon i løpet av 24 til 48 timer, og er vanligvis mindre enn 1 mikrog/ml. I kontrollerte kliniske studier

overskred ikke maksimalt plasmanivå ($C_{\max}$) for metformin 5 mikrog/ml, selv ved maksimale doser.

Inntak av mat fører til noe redusert og forsinket absorpsjon av metformin. Etter peroral administrasjon av en tablett på 850 mg, ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC (arealet under kurven) og 35 minutter lengre tid til maksimal plasmakonsentrasjon ($t_{\max}$). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin trenger inn i erytrocytter. Maksimal konsentrasjon i blod er lavere enn i plasma og oppnås omtrent samtidig. De røde blodlegemene utgjør sannsynligvis et sekundært distribusjonsvolum. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) er mellom 63–276 l.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Renal utskillelse av metformin er > 400 ml/min, noe som indikerer at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter peroralt inntak er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon reduseres renal utskillelse proporsjonalt med kreatininclearance, og dermed forlenges eliminasjonshalveringstiden slik at det blir økt nivå av metformin i plasma.

Egenskaper hos spesielle grupper av pasienter

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrik populasjon

Enkeltdosestudie: Etter enkeltdoser på 500 mg metforminhydroklorid har pediatrike pasienter vist en farmakokinetisk profil som tilsvarer profilen som er observert hos friske voksne.

Flerdosestudier: Dataene er begrenset til én studie. Etter gjentatte doser av 500 mg metformin to ganger daglig i 7 dager hos pediatrike pasienter, ble maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) og systemisk eksponering (AUC_{0-1}) redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetespasienter som fikk 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 viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Povidon

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid

Renset talkum

Makrogol 6000

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

500 mg og 850 mg: 3 år

1000 mg: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Metformin Medical Valley 500 mg filmdrasjerte tabletter leveres i gjennomsiktige PVC/PVDC/aluminium blisterbrett med 14 tabletter. Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 og 84 tabletter.

Metformin Medical Valley 500 mg filmdrasjerte tabletter leveres i HDPE-boks. Pakningsstørrelser: 105, 112, 336 og 400 tabletter.

Metformin Medical Valley 850 mg filmdrasjerte tabletter leveres i gjennomsiktige PVC/PVDC/aluminium blisterbrett med 10 tabletter. Pakningsstørrelser: 100 og 200 tabletter.

Metformin Medical Valley 850 mg filmdrasjerte tabletter leveres i HDPE-boks. Pakningsstørrelse: 105 tabletter.

Metformin Medical Valley 1000 mg filmdrasjerte tabletter leveres i gjennomsiktige PVC/PVDC/aluminium blisterbrett med 14 tabletter. Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 og 84 tabletter.

Metformin Medical Valley 1000 mg filmdrasjerte tabletter leveres i HDPE-boks. Pakningsstørrelser: 63, 75 og 210 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 18-12143
850 mg: 18-12144
1000 mg: 18-12145

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. april 2019
Dato for siste fornyelse: 11. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023