

22. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Forminet, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32501

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Forminet

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Forminet 500 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg metforminhydrochlorid svarende til 390 mg metforminbase.

Forminet 850 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 850 mg metforminhydrochlorid svarende til 663 mg metforminbase.

Forminet 1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1.000 mg metforminhydrochlorid svarende til 780 mg metforminbase.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Forminet 500 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, filmovertrukne tabletter præget med "001" på den ene side og "500" på den anden side. De omtrentlige dimensioner af tabletterne er 11 mm i diameter og 6 mm tykkelse.

Forminet 850 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, filmovertrukne tabletter præget med "002" på den ene side og "850" på den anden side. De omtrentlige dimensioner af tabletterne er 13 mm i diameter og 7 mm tykkelse.

Forminet 1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med "003" på den ene side og "1000" på den anden side og med en halveret streg på begge sider. Tabletten kan deles i lige store doser. De omtrentlige dimensioner af tabletterne er 19 mm længde og 10 mm bredde.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af type 2-diabetes mellitus, især hos overvægtige patienter, når diætstyring og motion alene ikke resulterer i tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

* Hos voksne kan Forminet anvende som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetika eller med insulin.
* Hos børn fra 10 år og unge kan Forminet anvendes som monoterapi eller i kombination med insulin.

En reduktion af diabetiske komplikationer er blevet vist hos overvægtige type 2-diabetiske voksne patienter behandlet med metforminhydrochlorid som førstevalgsbehandling efter diætsvigt (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne med normal nyrefunktion (GFR ≥ 90 ml/min)*

Monoterapi og kombination med andre orale antidiabetika

Den sædvanlige startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid 2 eller 3 gange dagligt taget i forbindelse med eller efter måltider.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af blodsukkermålinger.

En langsom stigning i dosis kan forbedre gastrointestinal tolerabilitet.

Forminet 1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hos patienter, der får en høj metforminhydrochloriddosis (2 til 3 gram pr. dag), er det muligt at erstatte to 500 mg filmovertrukne tabletter med en 1.000 mg filmovertrukken tablet.

Den maksimalt anbefalet dosis af metforminhydrochlorid er 3 g dagligt, taget som 3 opdelte doser.

Hvis det er hensigten at skifte fra et andet oralt antidiabetisk middel: Afbryd det andet middel og start metformin med den ovenfor angivne dosis.

Kombination med insulin

Metformin og insulin kan anvendes i kombinationsbehandling for at opnå bedre blodsukkerkontrol. Metforminhydrochlorid gives i den sædvanlige startdosis på 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 gange dagligt, mens insulindosis justeres på basis af blodsukkermålinger.

*Ældre*

På grund af muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter, bør metformindosis justeres baseret på nyrefunktionen. Regelmæssig vurdering af nyrefunktionen er nødvendig (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

En GFR bør vurderes før påbegyndelse af behandling med metforminholdige lægemidler og mindst en gang årligt derefter. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nedsat nyrefunktion og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes hyppigere, f.eks. hver 3-6 måned.

| **GFR ml/min** | **Total maximum daglig dosis (opdeles i 2-3 daglige doser)** | **Yderligere overvejelser** |
| --- | --- | --- |
| **60-89** | **3 000 mg** | **Dosisreduktion kan overvejes i forhold til faldende nyrefunktion.** |
| **45-59** | **2 000 mg** | **Faktorer, der kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), bør gennemgås, før det overvejes at starte med metformin. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.** |
| **30-44** | **1 000 mg** |
| **< 30** | **-** | **Metformin er kontraindiceret.** |

*Pædiatrisk population*

Monoterapi og kombination med insulin

* Forminet kan anvendes til børn fra 10 år og unge.
* Den sædvanlige startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid én gang dagligt givet i forbindelse med eller efter måltider.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af blodsukkermålinger. En langsom stigning af dosis kan forbedre gastrointestinal tolerabilitet. Den maksimalt anbefalede dosis af metforminhydrochlorid er 2 g dagligt, taget som 2 eller 3 opdelte doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for metformin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* enhver form for akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
* diabetisk prækoma
* svær nyreinsuffiens (GFR < 30 ml/min)
* akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen, såsom: dehydrering, alvorlig infektion, shock
* sygdomme, der kan forårsage vævshypoksi (især akut sygdom eller forværring af kronisk sygdom), såsom: dekompenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt, shock.
* leverinsufficiens, akut alkoholforgiftning, alkoholisme

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Laktatacidose

Laktatacidose, en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, opstår oftest ved akut forværring af nyrefunktionen eller kardiorespiratorisk sygdom eller sepsis. Metforminakkumulering sker ved akut forværring af nyrefunktionen og øger risikoen for laktatacidose.

I tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse), bør metformin midlertidigt seponeres, og kontakt med en sundhedsperson anbefales.

Lægemidler, der akut kan svække nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er) bør initieres med forsigtighed hos metforminbehandlede patienter.

Andre risikofaktorer for laktatacidose er overdreven alkoholindtagelse, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoxi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner bør informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. I tilfælde af mistanke om symptomer skal patienten stoppe med at tage metformin og søge omgående lægehjælp. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat blod-pH (< 7,35), øgede plasmalaktatniveauer (> 5 mmol/l) og øget aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Nyrefunktion

GFR bør vurderes før behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret til patienter med GFR < 30 ml/min og bør seponeres midlertidigt i tilfælde af tilstande, der ændrer nyrefunktionen, se pkt. 4.3.

Hjertefunktion

Patienter med hjertesvigt har større risiko for hypoxi og nyreinsufficiens. Hos patienter med stabilt kronisk hjertesvigt kan metformin anvendes med regelmæssig overvågning af hjerte- og nyrefunktion.

Til patienter med akut og ustabil hjerteinsufficiens er metformin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Administration af jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastinduceret nefropati, hvilket resulterer i ophobning af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Metformin bør seponeres før eller på tidspunktet for billeddannelses undersøgelsen og ikke genoptages før mindst 48 timer efter, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Metformin skal seponeres på tidspunktet for operationen under generel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen kan genoptages tidligst 48 timer efter operation eller genoptagelse af oral ernæring og forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil.

Pædiatrisk population

Diagnosen type 2 diabetes mellitus bør bekræftes, før behandling med metformin påbegyndes.

Der er ikke påvist nogen effekt af metformin på vækst og pubertet under kontrollerede kliniske studier af et års varighed, men der er ingen langtidsdata om disse specifikke punkter tilgængelige. Derfor anbefales en omhyggelig opfølgning af metformins effekt på disse parametre hos metforminbehandlede børn, især børn i præpubertære alder.

Børn i alderen mellem 10 og 12 år

Kun 15 forsøgspersoner i alderen mellem 10 og 12 år blev inkluderet i de kontrollerede kliniske undersøgelser udført med børn og unge. Selvom virkningen og sikkerheden af metformin hos disse børn ikke adskilte sig fra virkningen og sikkerheden hos ældre børn og unge, anbefales særlig forsigtighed ved ordination til børn i alderen 10 til 12 år.

Andre forholdsregler

Alle patienter bør fortsætte deres diæt med en regelmæssig fordeling af kulhydratindtaget i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.

De sædvanlige laboratorietest til diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

Metformin kan reducere vitamin B12-serumniveauet. Risikoen for lave vitamin B12-niveauer stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der vides at forårsage vitamin B12-mangel. I tilfælde af mistanke om vitamin B12-mangel (såsom anæmi eller neuropati), bør vitamin B12-serumniveauet overvåges. Periodisk overvågning af vitamin B12 kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for vitamin B12-mangel. Metforminbehandling bør fortsættes, så længe den tolereres og ikke er kontraindiceret, og passende korrigerende behandling for vitamin B12-mangel gives i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

Metformin alene forårsager ikke hypoglykæmi, men forsigtighed tilrådes, når det bruges i kombination med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer eller meglitinider).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Samtidig brug anbefales ikke**

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion.

Jodholdige kontrastmidler

Metformin skal seponeres før eller på tidspunktet for billeddannelsesundersøgelsen og ikke genoptages før mindst 48 timer efter, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Kombinationer, der kræver forholdsregler ved brug**

Nogle lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyclooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Når du starter eller bruger sådanne lægemidler i kombination med metformin, er det nødvendigt med nøje overvågning af nyrefunktionen.

Lægemidler med iboende hyperglykæmisk aktivitet (fx glukokortikoider (systemiske og lokale veje) og sympatomimetika)

Hyppigere blodsukkerovervågning kan være nødvendig, især i begyndelsen af behandlingen. Juster om nødvendigt metformindosis under behandling med det respektive lægemiddel og efter seponering.

Organiske kationtransportører (OCT)

Metformin er et substrat for både transportører OCT1 og OCT2. Samtidig administration af metformin med

* hæmmere af OCT1 (såsom verapamil) kan reducere effekten af metformin
* induktorer af OCT1 (såsom rifampicin) kan øge gastrointestinal absorption og effektivitet af metformin
* hæmmere af OCT2 (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan nedsætte den renale elimination af metformin og dermed føre til en stigning i plasmakoncentrationen af metformin
* hæmmere af både OCT1 og OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan ændre effektiviteten og renal elimination af metformin

Forsigtighed tilrådes derfor, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres sammen med metformin, da plasmakoncentrationen af metformin kan stige. Om nødvendigt kan dosisjustering af metformin overvejes, da OCT-hæmmere/-inducere kan ændre metformins effekt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ukontrolleret hyperglykæmi i den perikonceptionelle fase og under gravidit er forbundet med øget risiko for medfødte abnormiteter, svangerskabstab, graviditetsinduceret hypertension, præeklampsi og perinatal mortalitet. Det er vigtigt at holde blodsukkerniveauet så tæt på det normale som muligt gennem hele graviditeten for at reducere risikoen for hyperglykæmi-relaterede bivirkninger for moderen og barnet.

Metformin passerer placenta med niveauer, der kan være lige så høje som moderens koncentrationer.

En stor mængde data om gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede udfald) fra et registerbaseret kohortestudie og offentliggjorte data (metaanalyser, kliniske studier og registre) tyder ikke på nogen øget risiko for medfødte abnormiteter eller føto/neonatal toksicitet efter eksponering for metformin i den perikonceptionelle fase og/eller under graviditeten.

Der er begrænset og ufuldstændig dokumentation for metformins effekt på det langsigtede vægtresultat af børn, der eksponeres i utero. Metformin ser ikke ud til at påvirke den motoriske og sociale udvikling op til 4 års alderen hos børn eksponeret under graviditet, selvom data om langsigtede resultater er begrænsede.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan brugen af metformin overvejes under graviditet og i den perikonceptionelle fase som et supplement eller et alternativ til insulin.

Amning

Metformin udskilles i human modermælk. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Men da kun begrænsede data er tilgængelige, anbefales amning ikke under metforminbehandling. En beslutning om, hvorvidt amningen skal ophøre, bør tages under hensyntagen til fordelene ved amning og den potentielle risiko for bivirkninger på barnet.

Fertilitet

Fertilitet hos han- eller hunrotter var upåvirket af metformin, når det blev administreret i doser så høje som 600 mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimalt anbefalede humane daglige dosis baseret på sammenligninger af kropsoverfladearealer.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Metformin monoterapi forårsager ikke hypoglykæmi og har derfor ingen effekt på evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Patienter bør dog være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når metformin anvendes i kombination med andre antidiabetiske midler (f.eks. sulfonylurinstoffer, insulin eller meglitinider).

**4.8 Bivirkninger**

Ved behandlingsstart er de mest almindelige bivirkninger kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed, som forsvinder spontant i de fleste tilfælde. For at undgå disse bivirkninger, anbefales det at tage metformin i 2 eller 3 daglige doser og at øge dosis langsomt.

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandling med metformin.

Hyppighederne er defineret som følger: meget almindelig: > 1/10; almindelig ≥ 1/100 til < 1/10; ualmindelig ≥ 1/1 000 til < 1/100; sjælden ≥ 1/10 000 til < 1/1 000; meget sjælden < 1/10 000.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i forhold til, hvor alvorlige de er og i faldende rækkefølge, med de alvorligste først.

Metabolisme og ernæringsforstyrrelser

*Almindelige*

* vitamin B12 fald/mangel (se pkt. 4.4)

*Meget sjælden*

* laktatacidose (se pkt. 4.4)

Forstyrrelser i nervesystemet

*almindelige*

* smagsforstyrrelser

Gastrointestinale lidelser

*Meget normal*

* gastrointestinale lidelser såsom kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed. Disse bivirkninger forekommer hyppigst under initiering af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. For at forebygge disse bivirkninger, anbefales det, at metformin tages i 2 eller 3 daglige doser i forbindelse med eller efter måltider. En langsom øgning af dosis kan også forbedre gastrointestinal tolerance.

Lever og galdevejslidelser

*Meget sjælden*

* isolerede tilfælde af unormale leverfunktionsprøver eller hepatitis, som forsvinder efter seponering af metformin

Hud- og subkutane vævssygdomme

*Meget sjælden*

* hudreaktioner såsom erytem, pruritus, nældefeber

**Pædiatrisk population**

I offentliggjorte data og postmarkedsføringsdata samt i kontrollerede kliniske studier gennemført i en begrænset pædiatrisk population i alderen 10-16 år, behandlet gennem 1 år, var typen og alvorligheden af de rapporterede bivirkninger sammenlignelige med bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Hypoglykæmi er ikke set med metforminhydrochloriddoser på op til 85 g, selv om laktatacidose er forekommet under sådanne omstændigheder. Høj overdosering af metformin eller samtidige risici kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på hospitalet. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Blod-glucose sænkende midler, exkl. insuliner; biguanider, ATC-kode: A10BA02.

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk effekt på både basal og postprandial hyperglykæmi. Det stimulerer ikke insulinsekretion og forårsager derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin reducerer basal hyperinsulinemi, og i kombination med insulin reducerer insulinbehovet.

Metformin udøver sin antihyperglykæmiske virkning via flere mekanismer:

Metformin reducerer hepatisk glucoseproduktion.

Metformin faciliterer perifer glucoseoptagelse og -udnyttelse, til dels ved at øge insulinvirkningen.

Metformin ændrer glucoseomsætningen i tarmen: Optagelsen fra kredsløbet øges, og optagelsen fra føden er nedsat. Yderligere mekanismer, der tilskrives tarmen, omfatter en stigning i frigivelse af glucagon-lignende peptid 1 (GLP-1) og et fald i galdesyreresorption. Metformin ændrer tarmens mikrobiom.

Metformin kan forbedre lipidprofilen hos hyperlipidæmiske individer.

I kliniske studier var brug af metformin forbundet med enten en stabil kropsvægt eller et beskedent vægttab.

Metformin er en adenosin monophosphat-protein-kinase (AMPK) aktivator og øger transportkapaciteten af alle typer membran glucose transportøre (GLUT'er).

Klinisk effekt

Det prospektive randomiserede studie (UKPDS) har fastslået den langsigtede fordel ved intensiv blodsukkerkontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes.

Analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin efter svigt af diæt alene viste:

* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), p=0,0023 og i forhold til den kombinerede sulfonylurinstof og insulin monoterapigrupper (40,1 hændelser/1.000 patientår), p=0,0034
* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed: metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, p=0,017
* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for samlet dødelighed: metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår versus diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår (p=0,011) og versus de kombinerede sulfonylurinstof- og insulinmonoterapigrupper 18,9 hændelser /1.000 patientår (p=0,021)
* en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår (p=0,01)

Der er ikke vist fordele med hensyn til klinisk resultat for metformin anvendt som andenvalgsbehandling i kombination med et sulfonylurinstof.

Ved type 1-diabetes er kombinationen af metformin og insulin blevet brugt til udvalgte patienter, men den kliniske fordel ved denne kombination er ikke formelt fastslået.

Pædiatrisk population

Kontrollerede kliniske studier hos en begrænset pædiatrisk population i alderen 10-16 år, som blev behandlet gennem 1 år, viste et respons i glykæmisk kontrol, der ligner det, der ses hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en oral dosis metforminhydrochloridtablet nås maksimal plasmakoncentration (Cmax) efter ca. 2,5 timer (tmax). Den absolutte biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg metforminhydrochloridtablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion genfundet i fæces 20-30 %.

Efter oral administration udviser metforminabsorptionen mætningskinetik og er ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken af metforminabsorption er non-lineær.

Ved de anbefalede metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer og er generelt mindre end 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg maksimale metforminplasmaniveauer (Cmax) ikke 5 mikrogram/ml, selv ved maksimale doser.

Absorptionen af metformin nedsættes og forsinkes lidt i forbindelse med fødeindtagelse. Efter oral administration af en 850 mg tablet blev der observeret en 40 % lavere peak plasmakoncentration, et 25 % fald i AUC (areal under kurven) og en 35 minutters forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbinding er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erytrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på omtrent samme tidspunkt. De røde blodlegemer repræsenterer højst sandsynligt et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) varierede mellem 63-276 l.

Metabolisme

Metformin udskilles uændret i urinen. Ingen metabolitter er blevet identificeret hos mennesker.

Elimination

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, falder nyreclearance proportionalt med kreatinins clearance, og eliminationshalveringstiden forlænges således, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma.

Karakteristika i specifikke grupper af patienter

*Nedsat nyrefunktion*

De tilgængelige data fra forsøgspersoner med moderat nyreinsufficiens er få, og der kunne ikke foretages et pålideligt estimat af den systemiske eksponering for metformin i denne undergruppe sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Derfor bør dosistilpasningen foretages ud fra overvejelser om klinisk virkning/tolerabilitet (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Enkeltdosisundersøgelse: Efter enkeltdoser af metforminhydrochlorid på 500 mg har pædiatriske patienter vist en farmakokinetisk profil svarende til den, der er observeret hos raske voksne.

Studie med flere doser: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagne doser på 500 mg to gange dagligt i 7 dage hos pædiatriske patienter blev den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og systemisk eksponering (AUC0-t) reduceret med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med diabetiske voksne, som fik gentagne doser på 500 mg to gange dagligt i 14 dage. Da dosis er individuelt titreret baseret på glykæmisk kontrol, er dette af begrænset klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhed, farmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Magnesiumstearat

Povidon (E1201)

Filmovertræk

Hypromellose 2910 (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

HDPE beholder: efter første åbning, kan beholderen bruges inden for 90 dage

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Forminet 500 mg filmovertrukne tabletter

Blister (PVC/AL) med 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 og 180 filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med børnesikret lukning af polypropylen, hvidt ikke gennemsigtigt låg, gennemsigtigt inderlåg og foring indeholdende 100 og 500 filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med polypropylen skruelukning, hvid ikke gennemsigtigt låg, gennemsigtigt inderlåg og foring indeholdende 500 filmovertrukne tabletter

Forminet 850 mg filmovertrukne tabletter

Blister (PVC/AL) med 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 og 180 filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med børnesikret lukning af polypropylen, hvid ikke gennemsigtigt hætte, gennemsigtig inderlåg og foring indeholdende 100 filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med polypropylen skruelukning, hvid ikke gennemsigtigt låg, gennemsigtig inderlåg og foring indeholdende 500 filmovertrukne tabletter

Forminet 1 000 mg filmovertrukne tabletter

Blister (PVC/AL) med 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 og 1500 filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med børnesikret lukning af polypropylen, hvid ikke gennemsigtigt hætte, gennemsigtig inderlåg og foring indeholdende 100 filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med polypropylen skruelukning, hvid ikke gennemsigtigt låg, gennemsigtig inderlåg og foring indeholdende 500 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser 500 tabletter (i HDPE-flasker) og 1500 tabletter (i blister) er kun beregnet til hospitals- og dosisdispensering/medicinruller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 66120

850 mg: 66122

1000 mg: 66123

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-