

27. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metformin "Accord", filmovertrukne tabletter**

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

32095

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metformin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

En filmovertrukket tablet indeholder 850 mg metforminhydrochlorid svarende til 662,9 mg metforminbase.

En filmovertrukket tablet indeholder 1000 mg metforminhydrochlorid svarende til 780 mg metforminbase.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

500 mg:

Hvid til råhvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med 'LA15' på den ene side og glat på den anden side.

Diameter: 11,0 mm til 11,4 mm

850 mg:

Hvid til råhvid, kapselformet, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med 'L01' på den ene side og glat på den anden side.

Længde: 17,8 mm til 18,2 mm

Bredde: 8,0 mm til 8,3 mm

1000 mg

Hvid til råhvid, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet med delekærv på begge sider og præget med 'LA’ og ‘07' på hver side af delekærven på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Længde: 19,0 mm til 19,4 mm

Bredde: 10,5 mm til 10,8 mm

**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 Metformin "Accord" bruges som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetika eller med insulin.
* Hos børn fra 10 år og unge kan Metformin "Accord" bruges som monoterapi eller i kombination med insulin.

Der er påvist en reduktion i diabetiske komplikationer hos overvægtige, voksne, type 2 diabetikere, der blev behandlet med metformin 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 daglig under eller efter et måltid. Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af blodsukkermålinger. En langsom øgning af dosis kan forbedre mave-tarm-kanalens tolerance.

Hos patienter, som får en høj dosis metforminhydrochlorid (2 til 3 gram dagligt), er det muligt er erstatte to Metformin "Accord" 500 mg filmovertrukne tabletter med en Metformin "Accord" 1000 mg filmovertrukket tablet.

Den maksimale anbefalede dosis metforminhydrochlorid er 3 g daglig fordelt på 3 doser.

Hvis der påtænkes skift fra et andet oralt antidiabetikum: Seponér det andet middel, og indled med metformin med den ovenfor indikerede dosis.

**Kombination med insulin**

Metformin og insulin kan anvendes som kombinationsbehandling for at opnå bedre kontrol med blodsukkeret. Metforminhydrochlorid gives i den sædvanlige startdosis på 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 gange daglig, mens insulindoseringen justeres på basis af blodsukkermålinger.

*Ældre*

Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter bør doseringen af metformin justeres på basis af nyrefunktion. Det er nødvendigt med regelmæssig vurdering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

GFR bør vurderes, før behandling med metforminholdige lægemidler indledes, og derefter mindst en gang om året. Hos patienter med forhøjet risiko for yderligere nedsættelse af nyrefunktionen og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes hyppigere, f.eks. hver 3. til 6. måned.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GFR**  **(ml/min.)** | **Samlet maksimal daglig dosis (fordelt på 2-3 daglige doser)** | **Yderligere overvejelser** |
| 60-89 | 3000 mg | Dosisreduktion kan overvejes i forhold til faldende nyrefunktion. |
| 45-59 | 2000 mg | Faktorer, som kan øge risikoen for lactacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes, før initiering af metformin overvejes.  Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis. |
| 30-44 | 1000 mg |
| <30 | - | Metformin er kontraindiceret. |

*Pædiatrisk population*

**Monoterapi og kombination med insulin**

* + - Metformin "Accord" kan anvendes til børn fra 10 år og til unge.
    - Den sædvanlige startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid en gang daglig under eller efter et måltid.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af blodsukkermålinger. En langsom øgning af dosis kan forbedre mave-tarm-kanalens tolerance. Den maksimale anbefalede dosis metforminhydrochlorid er 2 g daglig fordelt på 2 eller 3 doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Enhver form for akut metabolisk acidose (f.eks. lactacidose, diabetisk ketoacidose).
* Diabetisk prækoma.
* Svært nyresvigt (GFR <30 ml/min.).
* Akutte tilstande med potentiale for at ændre nyrefunktionen, såsom dehydrering, svær infektion, chok.
* Sygdom, som kan medføre vævshypoksi (især akut sygdom eller forværring af kronisk sygdom), såsom dekompenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt, chok.
* Leverinsufficiens, akut alkoholforgiftning, alkoholisme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lactacidose

Lactacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, der oftest forekommer ved akut forværring af nyrefunktionen, kardiorespiratorisk sygdom eller sepsis. Metforminophobning forekommer ved akut forværring af nyrefunktionen og øger risikoen for lactacidose.

I tilfælde af dehydrering (svær diarré eller opkastning, feber eller reduceret væskeindtag) bør metformin seponeres midlertidigt, og det anbefales at søge læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID’er), bør initieres med forsigtighed hos patienter, der behandles med metformin. Andre risikofaktorer i forhold til lactacidose er overdreven alkoholindtagelse, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, længerevarende faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi, samt samtidig brug af lægemidler, som kan medføre lactacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner bør informeres om risikoen for lactacidose. Lactacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Hvis der er mistanke om symptomer, bør patienten stoppe med at tage metformin og straks søge læge. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (<7,35), forhøjede plasmalaktatniveauer (>5 mmol/l) og en øget anion-gap og laktat/pyruvat-forhold.

Nyrefunktion

GFR bør vurderes, før behandlingen initieres, og derefter jævnligt, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR<30 ml/min. og bør seponeres midlertidigt ved tilstande, som ændrer nyrefunktionen, se pkt. 4.3.

Hjertefunktion

Patienter med hjertesvigt har forhøjet risiko for hypoksi og nyreinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjertesvigt kan metformin anvendes med jævnlig monitorering af hjerte- og nyrefunktion.

For patienter med akut og ustabilt hjertesvigt er metformin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Administration af jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og forhøjet risiko for lactacidose. Metformin bør seponeres inden eller på tidspunktet for billeddiagnostikproceduren og ikke genoptages før mindst 48 timer efter, forudsat at nyrefunktionen er blevet reevalueret og fundet normal, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Metformin skal seponeres på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi. Behandling må ikke genoptages tidligere end 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring, og kun hvis nyrefunktionen er vurderet og fundet stabil.

Pædiatrisk population

Diagnosen type 2 diabetes mellitus skal være bekræftet, inden behandling med metformin påbegyndes.

Der er ikke konstateret nogen påvirkning af metformin på vækst og pubertet under kontrollerede kliniske studier af ét års varighed, men der er ikke tilgængelige langtidsdata for disse specifikke punkter. Derfor anbefales tæt opfølgning af metformins påvirkning af de nævnte parametre ved metforminbehandling af børn, især præpubertetsbørn.

**Børn mellem 10 og 12 år**

Der var kun 15 patienter mellem 10 og 12 år i de kontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på børn og unge. Selv om metformins sikkerhed og virkning ikke er anderledes for disse børn end for ældre børn og unge, skal der udvises særlig forsigtighed ved ordinering til børn mellem 10 og 12 år.

Andre forholdsregler

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

De sædvanlige laboratorieprøver for diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

Metformin kan reducere indholdet af B12-vitamin i blodet. Risikoen for lavt B12-indhold stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der vides at forårsage B12-mangel. Ved mistanke om B12-mangel (såsom anæmi eller neuropati) skal B12-indholdet i serum monitoreres. Periodisk monitorering af B12 kan være nødvendigt hos patienter med risikofaktorer for B12-mangel. Behandling med metformin bør fortsætte, så længe den tolereres og ikke er kontraindiceret, og der skal gives relevant korrigerende behandling for B12-mangel i overensstemmelse med de aktuelle kliniske retningslinjer.

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Samtidig brug frarådes

*Alkohol*

Alkoholforgiftning er forbundet med øget risiko for lactacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

*Jodholdige kontrastmidler*

Metformin skal seponeres inden eller på tidspunktet for billeddiagnostikproceduren og ikke genoptages før mindst 48 timer efter, og kun efter at nyrefunktionen er blevet reevalueret og fundet normal, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationer, som kræver forsigtighed ved anvendelse

Visse lægemidler kan have negativ indvirkning på nyrefunktionen, hvilket kan øge risikoen for lactacidose, f.eks. NSAID’er, herunder selektive cyclooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loopdiuretika. Når denne type lægemidler påbegyndes eller anvendes i kombination med metformin, er tæt monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

*Lægemidler med egenstimulerende hyperglykæmisk virkning (f.eks. glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatatomimetika)*

Hyppigere blodsukkermonitorering kan være nødvendig, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt justeres dosis af metformin under behandlingen med det andet lægemiddel og efter seponering.

*Organiske kationtransportører (OCT)*

Metformin er et substrat for begge transportører OCT1 og OCT2.

Samtidig administration af metformin og

* Hæmmere af OCT1 (f.eks. verapamil) kan mindske virkningen af metformin.
* Induktorer af OCT1 (f.eks. rifampicin) kan forstærke metformins gastrointestinale absorption og virkning.
* Hæmmere af OCT2 (f.eks. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan mindske den renale elimination af metformin og dermed føre til en stigning af metforminkoncentrationen i plasma.
* Hæmmere af både OCT1 og OCT2 (f.eks. crizotinib, olaparib) kan ændre metformins virkning og renale elimination.

Der rådes derfor til forsigtighed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres samtidig med metformin, da metformins plasmakoncentration kan stige. Om nødvendigt kan det overvejes af justere metformindosis, da OCT-hæmmere/induktorer kan ændre metformins virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ukontrolleret hyperglykæmi i den perikonceptionelle fase og under graviditet er forbundet med forhøjet risiko for medfødte misdannelser, spontan abort, graviditetsinduceret hypertension, præeklampsi og perinatal mortalitet. Det er vigtigt at holde blodglukoseniveauet så tæt på det normale som muligt under hele graviditeten for at nedsætte risikoen for uønskede hyperglykæmirelaterede følger for moder og barn.

Metformin krydser placenta med niveauer, der kan være lige så høje som maternelle koncentrationer.

En stor mængde data for gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede resultater) fra et registerbaseret kohortestudie samt publicerede data (metaanalyser, kliniske studier og registre) viser ingen forhøjet risiko for medfødte misdannelser eller føtotoksicitet/neonatal toksicitet efter eksponering for metformin i den perikonceptionelle fase og/eller under graviditet.

Der er begrænset og inkonklusiv evidens vedrørende metformins virkning på langsigtede vægtresultater for børn, der har været eksponeret in utero. Metformin synes ikke at påvirke den motoriske og sociale udvikling op til 4-årsalderen hos børn, der har været eksponeret under graviditeten, om end data for langsigtede resultater er begrænsede.

Ved klinisk behov kan metformin overvejes under graviditet og i den perikonceptionelle fase som supplement eller alternativ til insulin.

Amning

Metformin udskilles i human modermælk. Der er ikke set nogen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med metformin. Men da kun begrænset data er tilgængelig, frarådes amning under behandling med metformin. Der bør tages beslutning om hvorvidt amningen skal afbrydes under hensyntagen til fordelen ved at amme barnet og den mulige risiko for bivirkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- og hunrotter blev ikke påvirket af metformin, når det blev administreret i doser så høje som 600 mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker baseret på sammenligning med legemsoverfladeareal.

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

Ikke mærkning.

Monoterapi med metformin forårsager ikke hypoglykæmi og har derfor ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienter bør dog advares om risikoen for hypoglykæmi, når metformin bruges i kombination med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer, insulin eller meglitinider).

**4.8 Bivirkninger**

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

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandling med metformin. Hyppighederne er inddelt i henhold til følgende: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | B12-vitaminreduktion/-mangel (se pkt. 4.4). |
| Meget sjælden | Lactacidose (se pkt. 4.4). |
| Nervesystemet | Almindelig | Smagsforstyrrelser |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Mave-tarm-lidelser såsom kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed. Disse bivirkninger forekommer hyppigst under indledning af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde.  For at undgå disse bivirkninger anbefales det, at metformin tages i 2 eller 3 daglige doser under eller efter måltiderne. En langsom øgning af dosis kan også forbedre mave-tarm-kanalens tolerance. |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Isolerede tilfælde af unormale resultater i leverfunktionstest eller hepatitis, som går over ved seponering af metformin. |
| Hud og subkutane væv | Meget sjælden | Hudreaktioner som f.eks. erytem, pruritus og nældefeber |

**Pædiatrisk population**

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

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke set hypoglykæmi med doser af metforminhydrochlorid på op til 85 g, skønt lactacidose er forekommet under sådanne omstændigheder. Høj overdosering af metformin eller anden samtidig risiko kan medføre lactacidose. Lactacidose er en medicinsk nødsituation, som kræver omgående lægehjælp på et sygehus. 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, ekskl. insuliner, biguanider. ATC-kode: A 10 BA 02.

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger på både basal og postprandial hyperglykæmi. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og forårsager derfor ikke hypoglykæmi. Metformin nedsætter basal hyperinsulinæmi og nedsætter i kombination med insulin insulinbehovet.

Metformin udøver sin antihyperglykæmiske virkning via flere mekanismer:

* Metformin reducerer hepatisk glukoseproduktion.
* Metformin fremmer perifer glukoseoptagelse og -udnyttelse, delvist ved at øge insulinvirkningen.
* Metformin ændrer omsætningen af glukose i tarmen: Optagelsen fra kredsløbet øges, og absorptionen fra fødevarer nedsættes. Yderligere mekanismer, der tilskrives tarmen, omfatter en forøget frigivelse af glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og nedsat resorption af galdesyre. Metformin ændrer tarmens mikrobiom.

Metformin kan forbedre lipidprofilen hos hyperlipidæmiske personer.

I kliniske studier blev brug af metformin associeret med enten en stabil legemsvægt eller et beskedent vægttab.

Metformin er en adenosinmonofosfat-proteinkinase (AMPK) -aktivator og øger transportkapaciteten af alle kendte typer membrane glukosetransportører (GLUT).

Klinisk virkning

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har fastslået langtidsfordelen ved intensiv blodglukosekontrol 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/1000 patientår) versus diæt alene (43,3 hændelser/1000 patientår), p=0,0023, og versus de kombinerede sulfonylurinstof og insulinmonoterapigrupper (40,1 hændelser/1000 patientår), p=0,0034
* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed: metformin 7,5 hændelser/1000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1000 patientår, p=0,017
* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total dødelighed: metformin 13,5 hændelser/1000 patientår versus diæt alene (20,6 hændelser/1000 patientår (p=0,011), og versus de kombinerede sulfonylurinstof- og insulinmonoterapigrupper 18,9 hændelser/1000 patientår (p=0,021)
* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1000 patientår (p=0,01).

For metformin anvendt som andetvalgsbehandling i kombination med et sulfonylurinstof er der ikke vist nogen fordel med hensyn til klinisk udfald.

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

Pædiatrisk population

Kontrollerede kliniske studier hos en begrænset pædiatrisk population i alderen 10-16 år, der blev behandlet igennem et år, viste et tilsvarende respons ved glykæmisk kontrol som set hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en oral dosis metforminhydrochlorid i tabletform opnås maksimal plasmakoncentration (Cmax) efter ca. 2,5 timer (Tmax). Absolut biotilgængelighed af en tablet med 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid er ca. 50‑60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20‑30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mætbar og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for absorption af metformin er non-lineær.

Ved de anbefalede metformindoser og doseringsplaner nås steady state plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer, og de er sædvanligvis under 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske forsøg oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) ikke 5 mikrogram/ml, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre omfang absorptionen af metformin. Efter oral administration af en tablet på 850 mg blev der observeret en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, 25 % fald i AUC (areal under kurven) og en forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration på 35 minutter. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erytrocytter. Blodpeak er lavere end plasmapeak og forekommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) lå på 63-276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

Elimination

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

Når nyrefunktionen er nedsat, er den renale clearance nedsat i forhold til kreatininclearance, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger kun få data fra forsøgspersoner med moderat nyreinsufficiens, og der kan ikke gives noget pålideligt estimat af den systemiske eksponering for metformin i denne undergruppe sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Dosis skal derfor tilpasses under hensyntagen til klinisk virkning/tolerabilitet (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Enkeltdosisstudie: Efter administration af enkeltdoser på 500 mg metforminhydrochlorid har pædiatriske patienter fremvist den samme farmakokinetiske profil som den, der er observeret hos raske voksne.

Flerdosisstudie: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagen administration af doser på 500 mg to gange daglig i 7 dage hos pædiatriske patienter var den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og den systemiske eksponering (AUC0-t) reduceret med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere, der fik gentagne doser på 500 mg to gange daglig i 14 dage. Dette er af begrænset klinisk relevans, da doseringen titreres individuelt baseret på glykæmisk kontrol.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Tabletkerne:**

Povidon

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**Filmovertræk:**

Opadry hvid indeholdende:

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

500 mg:

Blister: Klar PVC-Al-blister med 7, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 300, 400 tabletter.

HDPE-flaske:

Hvid, uigennemsigtig HDPE-flaske med hvid, uigennemsigtig, børnesikker polypropylenlukning med vattot samt induktionsforsegling i pakningsstørrelsen 90, 100, 300, 400, 1000 tabletter.

850 mg:

Blister: Klar PVC-Al-blister med 7, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200 tabletter.

HDPE-flaske:

Hvid, uigennemsigtig HDPE-flaske med hvid, uigennemsigtig, børnesikker polypropylenlukning med vattot samt induktionsforsegling i pakningsstørrelsen 90, 100, 200 tabletter.

1000 mg:

Blister: Klar PVC-Al-blister med 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200 tabletter.

HDPE-flaske:

Hvid, uigennemsigtig HDPE-flaske med hvid, uigennemsigtig, børnesikker polypropylenlukning med vattot samt induktionsforsegling i pakningsstørrelsen 60, 100, 200, 1000 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 64549

850 mg: 64550

1000 mg: 64551

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. oktober 2023