

 11. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metformin "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

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

 31073

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Metformin "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Metformin "Medical Valley" 500 mg filmovertrukne tabletter:

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

Metformin "Medical Valley" 850 mg filmovertrukne tabletter:

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

Metformin "Medical Valley" 1.000 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 1.000 mg metforminhydrochlorid, svarende til 780 mg metforminbase.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Metformin "Medical Valley" 500 mg filmovertrukne tabletter: Hvide, runde (11 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der er præget med ‘500’ på den ene side og blanke på den anden side.

Metformin "Medical Valley" 850 mg filmovertrukne tabletter: Hvide, runde (13,5 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der er præget med ‘850’ på den ene side og blanke på den anden side.

Metformin "Medical Valley" 1.000 mg filmovertrukne tabletter: Hvide til råhvide, ovale (19 mm x 10,5 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med ‘10’ og ‘00’ præget på hver sin side af den dybe delekærv på den ene side og delekærv på den anden side.

 Tabletten kan deles i to lige store doser.

**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 kanmetformin anvendes som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetiske midler eller med insulin.
* Hos børn fra 10 år og unge, kan metformin anvendes som monoterapi eller i kombination med insulin.

En reduktion i diabetiske komplikationer er blevet vist hos voksneovervægtige type 2-diabetiske patienter 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 antidiabetiske midler:**

Metformin "Medical Valley" 500 mg filmovertrukne tabletter og Metformin "Medical Valley" 850 mg filmovertrukne tabletter

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 baggrund af blodsukkermålinger. En langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerance.

Metformin "Medical Valley" 1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hos patienter, der får en høj dosis af metforminhydrochlorid (2 til 3 gram dagligt), er det muligt at erstatte to Metformin ”Medical Valley” 500 mg filmovertrukne tabletter med en Metformin ”Medical Valley” 1.000 mg filmovertrukken tablet.

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

Hvis der påtænkes skift fra et andet oralt antidiabetisk middel: Seponer det andet middel, og påbegynd behandlingen med metformin med den ovenfor angivne 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 baggrund af blodsukkermålinger.

Ældre:

Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter bør doseringen af metformin justeres på baggrund af nyrefunktionen. Regelmæssig vurdering af nyrefunktionen er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes, og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| GFR(ml/min) | Total daglig maksimaldosis (skal deles i 2-3 daglige doser) | Yderligere overvejelser |
| 60-89 | 3.000 mg | Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med nedsat nyrefunktion |
| 45-59 | 2.000 mg | Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metformin-behandling overvejes. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis. |
| 30-44 | 1.000 mg |
| < 30 | - | Metformin er kontraindiceret. |

*Pædiatrisk population:*

**Monoterapi og kombination med insulin**

* Metformin kan bruges til børn fra 10 år og unge.
* Den normale startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid én gang dagligt i forbindelse med eller efter et måltid.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på baggrund af blodsukkermålinger. En langsom øgning af dosis kan øge den gastrointestinale tolerance. Den maksimale anbefalede dosis metforminhydrochlorid er 2 gram dagligt fordelt på 2 eller 3 doser.

Administration

Oral anvendelse.

Skal tages i forbindelse med eller efter et måltid. Tabletterne har en dårlig smag og bør derfor ikke knuses eller tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose).
* Diabetisk prækoma.
* Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min).
* Akutte tilstande, hvor nyrefunktionen kan påvirkes, såsom: dehydrering, svær infektion, shock.
* Lidelse, som kan medføre vævshypoxi (især akut lidelse eller forværring af kronisk lidelse), såsom: dekompenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt, shock.
* Leverinsufficiens, akut alkoholforgiftning, alkoholisme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Laktatacidose:

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID’er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i plasma (> 5 mmol/l) samt øget anion gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktion:

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Hjertefunktion:

Patienter med hjertesvigt er i større risiko for hypoksi og nyreinsufficiens. Hos patienter med stabilt kronisk hjertesvigt kan metformin anvendes med regelmæssig monitorering af hjerte- og nyrefunktionen.

Hos patienter med akut eller ustabilt hjertesvigt er metformin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Administration af iodholdigt kontrastmiddel

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages mindst 48 timer derefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi:

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Pædiatrisk population:

For børn og unge skal diagnosen type 2-diabetes mellitus være stillet og bekræftet, inden behandling med metformin påbegyndes.

Der er ikke konstateret påvirkning af vækst eller pubertet i kontrollerede kliniske studier af 1 års varighed, men der eksisterer ingen langtidsdata for disse specifikke parametre. Derfor er det vigtigt med tæt opfølgning på eventuel påvirkning af de nævnte parametre ved behandling af børn med metformin, især hos børn i præpuberteten.

Børn i aldersgruppen 10–12 år:

Der har kun været 15 patienter mellem 10 og 12 år i de gennemførte kontrollerede kliniske studier hos børn og unge. Selvom effekten og sikkerheden ved behandling med metformin ikke var anderledes hos disse børn end hos ældre børn og unge, skal der udvises særlig forsigtighed ved behandling af 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 vitamin B12-serumniveauer. Risikoen for lave vitamin B12-niveauer stiger med stigende dosis af metformin, 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-serumniveauer monitoreres. Periodisk monitorering af vitamin B12 kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for vitamin B12-mangel. Behandling med metformin 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 medfører ikke hypoglykæmi, men der rådes til forsigtighed, når det anvendes i kombination med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer eller metiglinider).

Natrium

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

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

Samtidig brug frarådes:

*Alkohol:*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

*Ioderede kontrastmidler:*

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed:

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID’er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

*Lægemidler med intern hyperglykæmisk virkning, såsom glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetiske medikamenter:*

Hyppigere blodsukkermonitorering kan være nødvendig, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt justeres doseringen af metformin under behandlingen med andre lægemidler og ved deres seponering.

*Organiske kationtransportører (OCT)*

Metformin er et substrat for både OCT1 og OCT2.

Samtidig administration af metformin og

* OCT1-hæmmere (såsom verapamil) kan reducere virkningen af metformin.
* OCT1-induktorer (såsom rifampicin) kan øge den gastrointestinale absorption og virkningen af metformin.
* OCT2-hæmmere (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan reducere den renale udskillelse af metformin og dermed øge plasmakoncentrationen af metformin.
* Lægemidler, som er både OCT1- og OCT2-hæmmere (såsom crizotinib og olaparib), kan ændre metformins virkning og renale udskillelse.

Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af metformin og disse lægemidler, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, eftersom plasmakoncentrationen af metformin kan stige. Om nødvendigt kan det overvejes at justere metformindosen, eftersom OCT-hæmmere/-induktører kan ændre metformins virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ukontrolleret hyperglykæmi i den perikonceptionelle fase og under graviditet er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser, abort, graviditetsinduceret hypertension, præ-eklampsi og fosterdødelighed. Det er vigtigt, at holde blodsukkerniveauet så tæt på det normale som muligt gennem hele graviditeten, for at reducere risikoen for uønskede hyperglykæmi-relaterede følger for moderen og hendes barn.

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

En stor mængde data på gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede), fra et registerbaseret kohortestudie og publicerede data (metaanalyser, kliniske studier og registre), indikerer hverken en forøget risiko for medfødte misdannelser eller føto/neonatal-toksicitet efter eksponering af metformin i den perikonceptionelle fase og/eller under graviditet.

Der er begrænset og inkonklusiv evidens for metformins effekt på det langsigtede vægtresultat af børn eksponeret in utero. Metformin ser ikke ud til at påvirke den motoriske og sociale udvikling op til 4-års alderen hos børn eksponeret under graviditet, selvom der kun foreligger bergænset data for langsigtede resultater.

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 brystmælk. Der er ikke observeret bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Da kun begrænsede data er tilgængelige, anbefales amning imidlertid ikke under behandling med metformin. Det skal besluttes, om amning skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til den mulige risiko for bivirkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- og hunrotter påvirkedes ikke af metformin administreret i doser så høje som 600 mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimale anbefalede daglige dosis til mennesker baseret på sammenligning af arealet af legemsoverfladen.

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

Ikke mærkning.

Monoterapi med Metformin "Medical Valley" medfører ikke hypoglykæmi og har derfor ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør imidlertid advares om 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 langsomt øge doserne.

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandlingen med metformin. Hyppighederne er som følger: 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).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorgan-klasse | 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* |  |  |  |  | Laktatacidose, nedsat absorption af vitamin B12 med nedsat serumniveau |
| *Nervesystemet* |  | Smags-forstyrrelser |  |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed |  |  |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  |  |  |  | Isolerede tilfælde af unormale resultater i leverfunktionstests eller hepatitis, som forsvinder ved seponering af metformin. |
| *Hud og subkutane væv* |  |  |  |  | Erythem, 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 behandlet gennem 1 år var typen og alvorligheden af de rapporterede bivirkninger den samme som hos voksne patienter.

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 behandlet gennem 1 år var typen og alvorligheden af de rapporterede bivirkninger den samme som 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**

Hypoglykæmi er ikke set med metforminhydrochloriddoser på op til 85 g, skønt 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 hospital. 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-glucosesænkende midler ekskl. insuliner, biguanider, ATC-kode: A10BA02.

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning på både basal og postprandial hyperglykæmi. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin reducerer basal hyperinsulinæmi, og i kombination med insulin, reducerer det behovet for insulin.

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 absorptionen fra føden nedsættes. Yderligere mekanismer, der tilskrives tarmen, omfatter en stigning i frigivelsen af glucagon-lignende peptid 1 (GLP-1) og et fald i galdesyreresorptionen. Metformin ændrer tarmens mikrobiom.

Metformin kan forbedre lipidprofilen hos personer med hyperlipidæmi.

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

Metformin er en adenosinmonofosfat-aktiveret proteinkinase (AMPK) og øger transportkapaciteten af alle typer membran glucosetransportører (GLUT'er).

Klinisk effekt:

Den prospektive, randomiserede undersøgelse (UKPDS) har fastslået langtidsfordelen 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 versus de kombinerede sulfonylurinstof- og insulin monoterapi grupper (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 total 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 insulin monoterapi grupper 18,9 hændelser/1.000 patientår (p=0.021);
* En signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 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 anvendt hos udvalgte patienter, men den kliniske fordel ved denne kombination er ikke blevet formelt fastslået.

Pædiatrisk population

Kontrollerede kliniske studier gennemført i en begrænset population af børn og unge i alderen 10-16 år, som blev behandlet i 1 år, viste samme respons som hos voksne, hvad angik glykæmisk kontrol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en oral dosis metforminhydrochlorid i tabletform nås maksimal plasmakoncentration (Cmax) efter ca. 2,5 timer (tmax). Absolut biotilgængelighed af 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid i tabletform er cirka 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 mættelig og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken ved metforminabsorption er non-lineær.

Ved de anbefalede metformindoser og doseringsskemaer nås steady state-plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer og er almindeligvis mindre end 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske afprøvninger overskred de 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 tablet på 850 mg blev der observeret en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, et fald på 25 % i AUC (arealet under kurven) og en 35 minutters forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration (tmax). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Den maksimale blodkoncentration er lavere end den maksimale plasmakoncentration og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) lå mellem 63 og 276 l.

Biotransformation

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

Elimination

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

Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat i forhold til kreatininclearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, hvilket fører til øgede plasmaniveauer af metformin.

Karakteristika hos særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

De tilgængelige data fra forsøgspersoner med moderat nyreinsufficiens er begrænsede, og det har ikke været muligt at foretage en pålidelig estimering af den systemiske eksponering for metformin i denne undergruppe sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Derfor bør dosistilpasningen foretages ud fra betragtninger af klinisk virkning/tolerabilitet (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Enkeltdosisstudie: Efter indgift af enkeltdoser på 500 mg metforminhydrochlorid hos børn og unge er der observeret samme farmakokinetiske profil som hos raske voksne personer.

Flerdosisstudie: Data er begrænset til 1 studie. Efter gentagen dosering til børn og unge af 500 mg 2 gange dagligt i 7 dage var den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og den systemiske eksponering (AUC0-t) reduceret med cirka 33 % henholdsvis 40 %, hvis det blev sammenlignet med diabetiske voksne doseret med 500 mg 2 gange dagligt i 14 dage. Da doseringen titreres individuelt baseret på blodsukkerkontrol, er denne viden af begrænset klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon

Majsstivelse

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid

Talcum, renset

Macrogol 6000

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 500 mg og 850 mg: 3 år

 1.000 mg: 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Metformin "Medical Valley" 500 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterkort af klar PVC/PVDC/aluminium med 14 tabletter. Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 og 84 tabletter.

Metformin "Medical Valley" 500 mg filmovertrukne tabletter fås i HDPE-beholdere. Pakningsstørrelser: 105, 112, 336 og 400 tabletter.

Metformin "Medical Valley" 850 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterkort af klar PVC/PVDC/aluminium med 10 tabletter. Pakningsstørrelser: 100 og 200 tabletter.

Metformin "Medical Valley" 850 mg filmovertrukne tabletter fås i HDPE-beholdere. Pakningsstørrelse: 105 tabletter.

Metformin "Medical Valley" 1.000 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterkort af klar PVC/PVDC/aluminium med 14 tabletter. Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 og 84 tabletter.

Metformin "Medical Valley" 1.000 mg filmovertrukne tabletter fås i HDPE-beholdere. Pakningsstørrelser: 63, 75 og 210 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale

retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 60768

850 mg: 60769

1000 mg: 60770

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 1. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. november 2024