

23. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metformin "Oresund Pharma", filmovertrukne tabletter**

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

32500

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metformin "Oresund Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

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

850 mg

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

1000 mg

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

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 11 mm og prægede med "LA15" på den ene side og glatte på den anden side.

850 mg

Hvide til råhvide, kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med dimensioner på ca. 18 mm×8 mm, prægede med "L01" på den ene side og glatte på den anden side.

1000 mg

Hvide til råhvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider, med dimensioner på ca. 19 mm×11 mm, prægede med ’LA’ og ’07’ på hver side af delekærv på den ene side. Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

Der er påvist en reduktion i diabetiske komplikationer hos voksne,overvægtige type 2-diabetiske patienter, 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 antidiabetiske midler*

Den sædvanlige startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid 2-3 gange dagligt under eller efter et måltid.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på baggrund af blodsukkermålinger. Langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

Hos patienter, der får en høj dosis metforminhydrochlorid (2 til 3 gram pr. dag), er det muligt at erstatte to filmovertrukne tabletter med metforminhydrochlorid 500 mg med én filmovertrukken tablet med metforminhydrochlorid 1000 mg.

Den maksimale anbefalede dosis metforminhydrochlorid er 3000 mg dagligt, fordelt på 3 doser.

Hvis der ønskes et skifte fra et andet oralt antidiabetikum: Seponer det andet lægemiddel, og start behandling med metformin med ovennævnte dosis.

*Kombination med insulin*

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

*Ældre*

Grundet muligheden for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter bør doseringen af metformin justeres på baggrund af nyrefunktion. 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 forværring af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| GFR  (ml/min) | Maksimal total daglig dosis  (skal fordeles på 2-3 daglige doser) | Yderligere overvejelser |
| 60-89 | 3.000 mg | Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med nedsættelse af nyrefunktionen. |
| 45-59 | 2.000 mg | Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), bør gennemgås, inden det overvejes at påbegynde behandling 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*

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

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på baggrund af blodsukkermålinger. En langsom dosisøgning kan forbedre den gastrointestinale tolerance. Den anbefalede maksimale dosis af metformin er 2000 mg daglig taget som 2 eller 3 opdelte 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 (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose).
* Diabetisk prækoma.
* Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min).
* Akutte tilstande, hvor nyrefunktionen kan påvirkes, såsom: dehydrering, svær infektion, shock.
* Sygdom, som kan medføre vævshypoxi (særligt 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 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.

I tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtag) bør metformin seponeres midlertidigt, og patienten bør tage kontakt til lægen.

Lægemidler, som kan forsage akut nedsat nyrefunktion (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAIDs) skal opstartes med forsigtighed hos patienter i metforminbehandling. Andre risikofaktorer for laktatacidose er overdrevent alkoholindtag, nedsat leverfunktion, ukontrolleret diabetes, ketose, længerevarende faste og alle tilstande associeret med hypoksi, såvel som samtidig brug af lægemidler som kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller plejepersoner bør informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose karakteriseres ved acidotisk dyspnø, abdominale smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. I tilfælde af mistanke om symptomer skal patienten stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge læge. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat blod pH (< 7,35), øget plasmalactatniveau (> 5 mmol/L) og en øget aniongab og laktat/pyrovat fordeling.

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

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

Administration af iodholdige kontrastmidler

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

Kirurgi

Metformin bør seponeres på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må tidligst genoptages 48 timer efter operationen eller genoptagelse af oral ernæring, og kun hvis nyrefunktionen er blevet evalueret og fundet stabil.

Pædiatrisk population

Diagnosen type 2-diabetes mellitus skal bekræftes, inden behandlingen med metformin igangsættes.

Kontrollerede kliniske studier af 1 års varighed har ikke påvist påvirkning af vækst eller pubertet, men der findes ingen langtidsdata for disse specifikke punkter. Derfor anbefales en nøje opfølgning af metformins indvirkning på disse parametre hos børn i behandling med metformin, især børn i præpuberteten.

*Børn mellem 10 og 12 år*

Der var kun 15 forsøgspersoner mellem 10 og 12 år inkluderet i de gennemførte kontrollerede kliniske studier hos børn og unge. Selvom sikkerheden og virkningen ved behandling med metformin ikke er anderledes for disse børn end for ældre børn og unge, anbefales særlig forsigtighed, når metformin ordineres 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 nedsætte B12-vitamin-serumniveauet. Risikoen for lave B12-vitaminniveauer øges med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendt for at forårsage B12-vitaminmangel. I tilfælde af mistanke om vitamin B12-mangel (såsom anæmi eller neuropati) bør vitamin B12-serumniveauerne overvåges. Periodisk vitamin B12-overvågning kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for vitamin B12-mangel. Metforminbehandlingen bør fortsættes så længe den tolereres og ikke er kontraindiceret, og der bør iværksættes passende korrigerende behandling for B12-vitaminmangel i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.
* Metformin alene forårsager ikke hypoglykæmi, men der rådes til forsigtighed, når det anvendes i kombination med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer eller meglitinider).

Metformin "Oresund Pharma" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, 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.

*Iodholdige kontraststoffer*

Metformin skal seponeres forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og må ikke genoptages før tidligst 48 timer derefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationer, der kræver forsigtighed

Visse lægemidler kan have bivirkninger som påvirker nyrefunktionen, og som derfor kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAIDs, herunder selektive cyclo-oxigenase (COX) II hæmmere, ACE hæmmere, angiotensin II receptor antagonister og diuretika, specielt loop diuretika. Ved opstart og anvendelse af sådanne lægemidler i kombination med metformin, er det nødvendigt at monitorere nyrefunktionen nøje.

*Lægemidler med intern hyperglykæmisk virkning, (f.eks. glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika)*

Hyppigere blodsukkermonitorering kan være nødvendig, særligt ved behandlingens begyndelse. Om nødvendigt justeres metformindoseringen under behandling med de respektive lægemidler, og under seponering af det.

*Organiske kationtransportører (OCT)*

Metformin er et substrat af de to transportører OCT1 and OCT2.

Samtidig administration af metformin med

* OCT1-hæmmere (f.eks. verapamil) kan nedsætte virkningen af metformin.
* OCT1-induktorer (f.eks. rifampicin) kan øge den gastrointestinale absorbtion og virkningen af metformin.
* OCT2-hæmmere (f.eks. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan nedsætte nyrernes udskillelse af metformin og medføre øgede plasmakoncentrationer af metformin.
* Hæmmere af både OCT1 og OCT2 (f.eks. crizotinib, olaparib) kan ændre metformins virkning og renal udskillelse af metformin.

Der bør derfor udvises forsigtighed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres sammen med metformin, da der kan ses forhøjede plasmakoncentrationer af metformin. Eftersom OCT-hæmmer/-induktorer kan ændre virkningen af metformin, kan dosisjustering af metformin eventuelt overvejes.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ukontrolleret hyperglykæmi i den perikonceptionelle fase og under graviditeten er forbundet med øget risiko for medfødte abnormiteter, svangerskabstab, graviditetsinduceret hypertension, præeklampsi og perinatal mortalitet. Det er vigtigt at holde blodglukoseniveauet så tæt på det normale som muligt under hele graviditeten for at mindske risikoen for negative hyperglykæmirelaterede følger 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 1000 eksponerede resultater) fra en registerbaseret kohortestudie og offentliggjorte data (metaanalyser, kliniske undersøgelser og registre) tyder ikke på nogen øget risiko for medfødte abnormiteter eller føtal/neonatal toksicitet efter eksponering for metformin i den perikonceptionelle fase og/eller under graviditeten.

Der er begrænset og ufuldstændig dokumentation for metformins virkning på langtidsresultaterne med hensyn til vægten hos børn, der udsættes in utero. Metformin synes ikke at påvirke den motoriske og sociale udvikling op til 4 års alderen hos børn, der udsættes under graviditeten, selv om data om langtidsresultater er begrænsede.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan man overveje at anvende metformin under graviditet og i den perikonceptionelle fase som supplement eller alternativ til insulin.

Amning

Metformin udskilles i human modermælk. Der er ikke observeret nogen bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Men da der kun er begrænset data til rådighed, anbefales amning ikke under behandling med metformin. Beslutningen om at afbryde amningen bør overvejes, under hensyntagen til fordelen ved amning og den potentielle risiko for skadelige virkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- og hunrotter var upåvirket af metformin, når det blev administreret i doser helt op til 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.

Metformin monoterapi medfører ikke hypoglykæmi og har derfor ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 sædvanligvis forsvinder i de fleste tilfælde. For at undgå disse bivirkninger anbefales det at tage metformin i 2 eller 3 daglige doser, og at dosis øges langsomt.

Nedenfor er beskrevet, hvilke bivirkninger der kan forekomme under behandling med metformin. Hyppighederne er defineret som: 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; ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkningerne i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Metabolisme og ernæring

*Almindelig*

Fald/mangel på B12-vitamin (se pkt. 4.4).

*Meget sjælden*

Laktatacidose (se pkt. 4.4).

Nervesystemet

*Almindelig*

Smagsforstyrrelser.

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig*

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 et måltid. En langsom øgning af dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerance.

Lever og galdeveje

*Meget sjælden*

Isolerede tilfælde af unormale resultater i leverfunktionstests eller hepatitis, som forsvinder ved seponering af metformin.

Hud og subkutane væv

*Meget sjælden*

Hudreaktioner som erytem, pruritus og urticaria.

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 gennem 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

**4.9 Overdosering**

Der er ikke set hypoglykæmi med metforminhydrochlorid doser på op til 85 g, men laktatacidose er forekommet under sådanne omstændigheder. Høj overdosering af metformin eller anden samtidig risiko ved metformin kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en akut medicinsk tilstand 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; biguanider, ATC-kode: A10BA02.

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkninger, der sænker både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

* reduktion af hepatisk glukoseproduktion ved at hæmme glukoneogenese og glykogenolyse.
* i muskler, ved øgning af følsomheden over for insulin, forbedring af perifer glukoseoptagelse og -udnyttelse.
* samt forsinkelse af intestinal glukoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glykogensyntase. Metformin øger transportkapaciteten af alle typer af de membranglukosetransportører (GLUT), der kendes på nuværende tidspunkt.

Farmakodynamisk virkning

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

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af dets virkning på glykæmi, gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange og langvarige kliniske undersøgelser: Metformin reducerer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridniveauer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den prospektive, randomiserede undersøgelse (UKPDS) har fastslået langtidsfordelen ved intensiv blod glukosekontrol ved 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 insulin monoterapigrupper (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 insulin monoterapigrupper 18,9 hændelser/1000 patientår (p=0,021).
* en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1000 patientår (p=0,01).

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Efter oral administration udviser metforminabsorptionen mætningskinetik og er 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 oversteg de maksimale metformin plasmaniveauer (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, en 25 % nedgang i AUC (arealet under kurven) og en 35 minutters forlængelse af tiden til peak plasmakoncentration. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erytrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Den gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) lå mellem 63 og 276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet nogen metabolitter 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 cirka 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat svarende til kreatinin clearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

De foreliggende data hos patienter med moderat nyreinsufficiens er få, og der kunne ikke foretages en pålidelig beregning af den systemiske eksponering for metformin hos denne delgruppe sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Dosistilpasningen skal derfor foretages ud fra betragtninger af klinisk virkning/tolerabilitet (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Enkeltdosis studie: Efter indgift af enkeltdosis metforminhydrochlorid 500 mg hos pædiatriske patienter er der observeret samme farmakokinetiske profil som hos raske voksne personer.

Flerdosis studie: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagen administration af doser på 500 mg to gange daglig i 7 dage hos pædiatriske patienter var peak plasmakoncentrationen (Cmax) og den systemiske påvirkning (AUC0-t) reduceret med henholdsvis cirka 33 % og 40 %, hvis det blev sammenlignet med diabetiske voksne, som fik gentagne doser på 500 mg to gange daglig i 14 dage. Da doseringen titreres individuelt baseret på glykæmisk kontrol, er denne viden af begrænset klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske 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**

Tabletkerne

Povidon

Magnesiumstearat

Croscarmellosenatrium

Kolloid siliciumdioxid

Overtræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

**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

*HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen*

Hver karton indeholder en beholder med 90 eller 100 filmovertrukne tabletter.

*HDPE-beholder med polypropylen låg*

Hver karton indeholder en beholder med 120, 180, 200, 250, 300, 330, 400, 500, 600 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

*PVC-aluminium blister*

Hver karton indeholder 7, 9, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 118, 120, 150, 180, 200, 250, 270, 300, 308, 400, 500, 504, 600 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger indeholdende 180 (2 pakninger á 90), 400 (20 pakninger á 20), 600 (5 pakninger á 120), 600 (20 pakninger á 30) filmovertrukne tabletter.

Enhedsdosisblister med 50×1 og 100×1 filmovertrukket tablet.

850 mg

*HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen*

Hver karton indeholder en beholder med 90 eller 100 filmovertrukne tabletter.

*HDPE-beholder med polypropylen låg*

Hver karton indeholder en beholder med 120, 180, 200, 250, 300, 330, 400, 500, 600 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

*PVC-aluminium blister*

Hver karton indeholder 7, 9, 10, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 118, 120, 150, 180, 200, 250, 270, 300, 308, 400, 500, 600 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger á 60), 180 (20 pakninger á 90), 600 (5 pakninger á 120), 600 (20 pakninger á 30) filmovertrukne tabletter.

Enhedsdosisblister med 50×1 og 100×1 filmovertrukket tablet.

1000 mg

*HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen*

Hver karton indeholder en beholder med 60 eller 100 filmovertrukne tabletter.

*HDPE-beholder med polypropylen låg*

Hver karton indeholder en beholder med 120, 180, 200, 250, 300, 330, 400, 500, 600 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

*PVC-aluminium blister*

Hver karton indeholder 7, 9, 10, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 118, 120, 150, 180, 200, 250, 270, 300, 308, 400, 500, 600 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger indeholdende 120 (2 pakninger á 60), 180 (20 pakninger á 90), 600 (5 pakninger á 120), 600 (20 pakninger á 30) filmovertrukne tabletter.

Enhedsdosisblister med 50×1 og 100×1 filmovertrukket tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Oresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 66116

850 mg: 66117

1000 mg: 66118

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. januar 2025