

 4. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metformin "PharmConsul", filmovertrukne tabletter**

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

31787

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metformin "PharmConsul"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

Hver filmovertrukne tablet indeholder 500 mg metforminhydrochlorid, svarende til 390 mg metforminbase

850 mg

Hver filmovertrukne tablet indeholder 850 mg metforminhydrochlorid, svarende til 663 mg metforminbase

1000 mg

Hver filmovertrukne tablet indeholder 1000 mg metforminhydrochlorid, svarende til 780 mg metforminbase

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tablet)

500 mg

Hvide til råhvide, runde, biokonvekse, filmovertrukne tabletter 10,90 mm i diameter, med "G” og ”50” præget på den ene side og blank på den anden.

850 mg

Hvide til råhvide, runde, biokonvekse, filmovertrukne tabletter 12,70 mm i diameter, med ”G” og ”51” præget på den ene side og blank på den anden.

1000 mg

Hvide til råhvide ovale, biokonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på 18,90 mm og en bredde på 10,40 mm, præget med ”G” og ”52” på hver side af delekærven på den ene side og blank på den anden side. Tabletten kan deles i lige doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Til voksne kan metformin bruges som enkelbehandling eller i kombination med andre orale anti-diabetiske stoffer eller med insulin.
* Til børn fra 10-årsalderen og til unge kan metaformin bruges som enkelbehandling eller i kombination med insulin.

Der er påvist en reduktion i diabetiske komplikationer hos overvægtige voksne type 2 diabetikere i behandling med metformin som førstelinjebehandling efter diætsvigt (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

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

*Monoterapi og kombination med andre antidiabetiske midler*

Den normale startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid 2 eller 3 gange daglig, taget i forbindelse med eller efter måltider.

Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres baseret på blodsukkermålinger. En lille stigning i dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerance.

I patienter som får en høj dosis af metforminhydrochlorid (2 til 3 gram om dagen) kan to metformin 500 mg tabletter erstattes af én metformin 1000 mg tablet.

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

Hvis der ønskes skift fra et andet oralt antidiabetisk middel: Seponer det andet middel og påbegynd metforminbehandlingen jf. den ovenfor beskrevne dosis.

*Kombination med insulin*

Metformin og insulin kan anvendes som kombinationsbehandling for at opnå bedre blodsukkerkontrol. Metforminhydrochlorid gives i en typisk startdosis på 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 gange daglig, mens insulindosis justeres efter blodsukkermålinger.

Ældre

På grund af risiko for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter, bør metformindosen 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 mindst årligt derefter. Hos patienter med øget risiko for yderligere nedsættelse af nyrefunktionen og for ældre, bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GFR (ml/min)** | **Maksimal total daglig dosis (skal deles i 2-3 daglige doser)** | **Yderligere overvejelser** |
| 60-89 | 3000 mg | Ved forværring af nyrefunktionen bør en dosisreduktion overvejes. |
| 45-59 | 2000 mg | Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal vurderes inden påbegyndelse af metforminbehandling. Startdosis er højest halvdelen af den maksimale dosis.  |
| 30-44 | 1000 mg |
| <30  | - | Metformin er kontraindiceret. |

Børn

*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 skal dosis justeres baseret på blodsukkermålinger. En langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerabilitet. Den maksimale anbefalede dosis metforminhydrochlorid er 2 gram 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 type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose).
* Diabetisk prækoma.
* Alvorligt nyresvigt (GFR < 30ml/min)
* Akutte tilstande der kan påvirke nyrefunktionen, såsom: dehydrering, alvorlig infektion, shock.
* Sygdom, som kan forårsage vævshypoxi (specielt 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 komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller 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 (voldsom diarré eller opkast, feber eller reduceret væskeindtag), skal behandlingen med metformin midlertidigt afbrydes og det anbefales at kontakte en læge.

Lægemidler som kan medføre akut svækkelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID’er) bør påbegyndes med varsomhed hos metformin-behandlede patienter. Andre risikofaktorer for laktatacidose er overdrevent alkoholindtag, leversvigt, ukontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoxi samt samtidig brug af lægemidler, som kan forårsage laktatacidose. (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er karakteriseret af acidotisk dyspnø, mavesmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Hvis patienten oplever nogle af disse symptomer, bør vedkommende afbryde metforminbehandlingen og søge akut lægehjælp. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), øget laktatniveauer i plasma (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktion

GFR skal vurderes før behandlingen igangsættes og regelmæssigt derefter, se pkt 4.2. Metformin kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min og behandlingen skal midlertidigt afbrydes ved tilstedeværelse af tilstande som påvirker nyrefunktionen, se pkt. 4.3.

Hjertefunktion

Patienter med hjertesvigt har øget risiko for hypoxi og nyresvigt. Hos patienter med stabilt kronisk hjertesvigt kan metformin bruges med regelmæssig overvågning af hjerte- og nyrefunktion.

Metformin er kontraindiceret hos patienter med akut og ustabilt hjertesvigt (se pkt. 4.3).

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastinduceret nefropati,resulterende i akkumulation af metformin og øget risiko for laktatacidose. Metforminbehandlingen skal afbrydes før eller ved begyndelsen af en billeddiagnostisk procedure og ikke startes op igen før mindst 48 timer efter, forudsat at nyrefunktionen er blevet genvurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Metforminbehandlingen skal afbrydes ved operation under generel, rygmarvs- eller epiduralbedøvelse. Behandlingen må først genstartes tidligst 48 timer efter operationen eller ved genoptagelsen af mundtlig indtagelse af føde, under forudsætning af at nyrefunktionen er evalueret og fundet stabil.

Pædiatrisk population

Diagnosen type 2-diabetes mellitus skal bekræftes før behandling med metformin igangsættes.

Der er ikke påvist en indvirkning på vækst og pubertet ved brug af metformin i kliniske forsøg 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 mellem 10 og 12 år

Kun 15 testpersoner mellem 10 og 12 år var en del af de kontrollerede klinske forsøg udført på 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 jævn fordeling af kulhydratindtagelse i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres kaloriebegrænsede diæt.

De sædvanlige laboratorieprøver for diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

Metformin kan nedsætte koncentrationen af B12-vitamin i blodet. Risikoen for lavt B12-vitaminniveau øges med stigende metformindoser, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendt for at forårsage B12-vitaminmangel. Ved mistanke om B12-vitaminmangel (såsom anæmi eller neuropati), bør koncentrationen af B12-vitamin i blodet undersøges. Periodisk overvågning af B12-vitamin kan være nødvendigt hos patienter i risiko for B12-vitaminmangel. Metforminbehandling bør fortsættes så længe, som det tolereres og ikke er kontraindiceret, og passende behandling af B12-vitaminmangel bør gives i henhold til gældende klinisk vejledning.

De sædvanlige laboratorieprøver for diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

Metformin alene forårsager ikke hypoglykæmi, men vær opmærksom, når det bruges i kombination med insulin eller anden orale antidiabetika (F.eks. sulfonylurinstoffer eller meglitinider).

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

Samtidig brug frarådes

*Alkohol*

Alkoholforgiftning forbindes med en forhøjet risiko for laktatacidose, specielt i tilfælde af faste, fejlernæring eller leversvigt.

*Iodholdige kontraststoffer*

Metforminbehandlingen skal afbrydes før eller ved begyndelsen af en billeddiagnostisk procedure og må ikke genoptages før mindst 48 timer efter, forudsat at nyrefunktionen er blevet undersøgt og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationer, som kræver forsigtighed

Nogle lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID’er, herunder selektive cyclo-oxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, specielt loop-diuretika. Ved opstart eller under behandling med sådanne produkter sammen med metformin, skal nyrefunktionen overvåges nøje.

*Lægemidler med hyperglykæmisk aktivitet (for eks. glukokorticoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika.*

Oftere kontrol af blodsukkeret kan være nødvendigt, specielt i begyndelsen af behandlingen. Eventuelt kan metformindosen justeres under behandlingen med det andet lægemiddel og så igen, når behandlingen er slut.

*Organiske kationstransportører (OCT)*

Metformin er et substrat for begge transportører OCT1 og OCT2.

Samtidig administration af metformin med

* Hæmmere af OCT1 (såsom verapamil) kan nedsætte virkningen af metformin.
* Induktorer af OCT1 (såsom riampicin) kan øge den gastrointestinale absorption af metformin samt dets virkning.
* Hæmmere af OCT2 (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazine, trimethoprime, vandetanib, isavuconazole) kan nedsætte nyreudskillelsen af metformin og derved føre til en stigning i plasmaets metforminkoncentration.
* Hæmmere af både OCT1 og OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan ændre metformins effektivitet og udskillelse via nyrerne.

Derfor anbefales det at være forsigtig, specielt når det gælder patienter med nyresvigt, når disse lægemidler gives samtidig med metformin, da metforminkoncentrationen i plasma kan stige. Hvis det er nødvendigt kan man overveje at justere dosen af metformin, da OCT-hæmmere/induktorer kan ændre virkningen af metformin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ukontrolleret hyperglykæmi i den perikonceptionelle fase og under graviditeten er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser, spontan abort, graviditetsinduceret hypertension, præeklampsi og perinatal mortalitet. Det er vigtigt at opretholde blodsukkerniveauer så tæt på de normale niveauer som muligt under graviditeten for at mindske risikoen for bivirkninger hos moderen og barnet relateret til hyperglykæmi.

Metformin passerer placenta i koncentrationer, der kan være på niveau med koncentrationerne hos moderen.

En stor mængde data om gravide kvinder (flere end 1.000 eksponerede graviditetsudfald) fra et registerbaseret kohortestudie og offentliggjorte data (metaanalyser, kliniske studier og registre) indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet efter eksponering for metformin i den perikonceptionelle fase og/eller under graviditeten.

Der er begrænset og utilstrækkelig evidens på metformins effekt på langsigtede vægtresultater hos børn eksponeret in utero. Metformin synes ikke at have betydning for motorisk eller social udvikling hos børn op til 4-års alderen, der har været eksponeret under graviditeten, selvom langsigtede data er begrænsede.

Hvis klinisk nødvendigt kan anvendelse af metformin overvejes under graviditet og i den perikonceptionelle fase som et tillæg eller alternativ til insulin.

Amning

Metformin udskilles i modermælken. Der er ikke observeret bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn.

Alligevel anbefales det ikke at amme mens man behandles med metformin, da de tilgængelige data er begrænsede. Beslutningen om hvorvidt man vil amme eller ej bør træffes med tanke på fordelene ved amning for barnet i forhold til den potentielle risiko for bivirkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten var upåvirket hos rotter (både hankøn og hunkøn) ved metforminbehandling i doser op til 600mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimale anbefalede daglige dosis for mennesker, baseret på sammenligning af arealet af legemsoverfladen.

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

Ikke mærkning.

Metformin monoterapi forårsager ikke hypoglykæmi og påvirker derfor ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

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

**4.8 Bivirkninger**

Ved behandlingens begyndelse er nogle af de mest almindelige bivirkninger kvalme, opkast, 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 opstå ved behandlingen med metformin

Hyppighed defineres 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).

I hver hyppighedsgruppering præsenteres bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Metabolisme og ernæring

*Almindelig*

* Fald i B12-vitaminniveau eller B12-vitaminmangel (se pkt. 4.4).

*Meget sjælden*

* Laktatacidose (se pkt. 4.4).

Nervesystemet

*Almindelig*

* Smagsforstyrrelser.

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig*

* Fordøjelsesproblemer såsom kvalme, opkast, diarré, mavesmerter og appetitløshed. Disse bivirkninger opstår hyppigst i begyndelsen af behandlingen og forsvinder i fleste tilfælde af sig selv. For at forebygge dem anbefales det, at metformin tages i 2 eller 3 daglige doser i forbindelse med eller efter et måltid. En langsom optrapning af dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

Lever og galdeveje

*Meget sjælden*

* Isolerede rapporter om anormale leverfunktionsprøver eller leverbetændelse, som forsvandt efter afbrydelse af metforminbehandlingen.

Hud og subkutane væv

*Meget sjældne*

* Hudreaktioner såsom erytem, pruritus og nældefeber

Pædiatrisk population

Ifølge udgivne data og data efter markedsføringen samt kontrollerede kliniske forsøg svarede de rapporterede bivirkninger hos en begrænset, pædiatrisk population på 10-16 år, der modtog behandling i et år, i art og sværhedsgrad til de rapporterede bivirkninger hos voksne

Rapportering 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 gram, selvom laktatacidose er optrådt under sådanne omstændigheder. Høj overdosis af metformin eller samtidige risici kan medføre laktatacidose. Laktatacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på et 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 eksklusive insuliner, biguanider.

ATC-kode: A 10 BA 02.

Virkningsmekanisme

Metformin er en biguanid med antihyperglyæmiske virkninger på både basal og postprandial hyperglykæmi . Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi. Metformin nedsætter basal hyperinsulinæmi og i kombination med insulin nedsætter det behovet for insulin.

Metformin udøver dets antihyperglykæmiske virkning via flere mekanismer:

* Metformin reducerer hepatisk glucoseproduktion.
* Metformin faciliterer perifer glucoseoptagelse og –udnyttelse, delvist ved øgning af insulins effekt.
* Metformin ændrer glucoseomsætningen i tarmen: Optagelse fra cirkulationen øges, og absorptionen fra mad nedsættes. Yderligere mekanismer relateret til tarmen omfatter øget frigivelse af GLP-1 og reduktion af resorption af galdesyre. Metformin ændrer tarmens mikrobiom.

Metformin kan forbedre lipidprofilen hos individer med hyperlipidæmi.

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

Metformin er en adenosin monophosphat-protein-kinase aktivator (AMPK) og øger transportkapaciteten i alle kendte typer membranglukosetransportere (GLUT’er).

Klinisk effektivitet

Det prospektive, randomiserede forsøg (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 diabetes-relaterede komplikationer i metformingruppen (29,8 hændelser/1000 patientår) i forhold til diæt alene (43,3 hændelser/1000 patientår), p=0,0023 og i forhold til de kombinerede sulfonylurinstof- og insulingrupper (40,1 hændelser/1000 patientår), p=0,0034;
* En signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetes-relaterede dødsfald: metformin 7,5 hændelser/1000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1000 patientår, 0=0,017;
* En signifikant reduktion af den absolutte risiko for dødelighed generelt: metformin 13,5 hændelser/1000 patientår i forhold til diæt alene 20,6 hændelser/1000 patientår (p=0,011) og i forhold til 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).

Fordele vedrørende kliniske resultater er ikke blevet påvist for metformin brugt som andenlinjebehandling i kombination med et sulfonylurinstof.

I type 1 diabetes, er kombinationen af metformin og insulin blevet brugt hos udvalgte patienter, men de kliniske fordele ved denne kombination er ikke formelt påvist.

Pædiatrisk population

Kontrollerede kliniske forsøg et begrænset antal børn mellem 10 og 16 år, behandlet i 1 år, demonstrerede et respons mht. glykæmisk kontrol svarende til responset hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en oral dosis metforminhydrochlorid i tabletform opnås maksimale plasmakoncentration (Cmax) efter ca. 2,5 time (tmax). Den absolutte biotilgængelighed for en 500 mg eller 850 mg metformin-hydrochlorid-tablet er ca. 50-60% hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede del fundet i fæces 20-30%.

Efter oralt indtag er metforminabsorptionen mætbar og ufuldstændig. Det antages at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær.

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

Mad forringer omfanget og forsinker absorptionen af metformin. Efter oralt indtag 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 før peak-plasmakoncentrationen. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Distribution

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Blod-peak er lavere end plasma-peak og optræder ca. samtidig. De røde blodlegemer repræsenterer formentlig et sekundært fordelingsrum. (Vd) lå mellem 64 og 276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Ingen nedbrydning er observeret hos mennesker.

Elimination

Renal clearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer, at metformin elimineres via glomerulær filtrering og tubulær udskillelse. Ved en oral dosis, er den den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, falder renal ligefremt proportionalt med renal clearance for kreatinin. Eliminationshalveringstiden forlænges dermed, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

De tilgængelige data hos personer med moderat nyreinsufficiens er få, og der kunne ikke laves pålidelig beregning af den systemiske eksponering for metformin hos denne undergruppe sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Derfor bør dosistilpasningen laves efter overvejelser om klinsk effekt/tolerance (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population:*

Enkeldosisforsøg: Efter en enkelt dosis af metforminhydrochlorid 500 mg udviste pædiatriske patienter samme farmakokinestiske profiler som dem, der kunne observeres hos raske voksne.

Flerdosisforsøg: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagne dosering af 500 mg to gange daglig i 7 dage hos børn og unge, var peak-plasmakoncentrationen (Cmax) og den systemiske eksponering (AUC0-t) reduceret med hhv. ca. 33 % og 40 % sammenlignet med diabetiske voksne, som fik gentagne doser af 500 mg to gange daglig i 14 dage. Da dosen bliver individuelt titreret baseret på glykæmisk kontrol, har dette begrænset klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Povidon

Pregelatineret majsstivelse

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

500 mg

*Blisterpakning (PVC-aluminum)*

Pakningsstørrelser: 20 tabletter.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

Pakningsstørrelser: 120 tabletter.

Pakningsstørrelser: 180 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med børnesikret låg (polypropylen)*

Pakningsstørrelser: 60 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med kontinuerligt trådlåg (polypropylen)*

Pakningsstørrelser: 1000 tabletter.

850 mg

*Blisterpakning (PVC-aluminum)*

Pakningsstørrelser: 20 tabletter.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

Pakningsstørrelser: 120 tabletter.

Pakningsstørrelser: 180 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med b¢rnesikret lag (polypropylen)*

Pakningsst¢rrelser: 50 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med børnesikret låg (polypropylen)*

Pakningsstørrelser: 60 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med kontinuerligt trådlåg (polypropylen)*

Pakningsstørrelser: 1000 tabletter.

1000 mg

*B**listerpakning (PVC-aluminum)*

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med børnesikret låg (polypropylen).*

Pakningsstørrelser: 60 tabletter.

*HDPE-beholder (high-density polyethylen) med kontinuerligt trådlåg (polypropylen)*

Pakningsstørrelser: 1000 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**

PharmConsul s.r.o

Krcmarovska 223/33

Miskovice

196 00 Prag

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 63371

850 mg: 63372

1000 mg: 63373

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. oktober 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. februar 2025