

2. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metformin "Teva B.V.", filmovertrukne tabletter**

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

32445

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metformin "Teva B.V."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

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

850 mg

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

1000 mg

Hver 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, filmovertrukket, oval tablet, præget med “93” på den ene side og “48” på den anden side af tabletten. Tablettens størrelse er ca. 15 mm×8 mm.

850 mg

Hvid til råhvid, filmovertrukket, oval tablet, præget med “93” på den ene side og “49” på den anden side af tabletten. Tablettens størrelse er ca. 18 mm×9 mm.

1000 mg

Hvid til råhvid, filmovertrukket, oval tablet, på den ene side af tabletten præget med “9” på den venstre side af delekærven og “3” på den højre side af delekærven og på den anden side af tabletten præget med ”72” på den venstre side af delekærven og ”14” på den højre side af delekærven. Tablettens størrelse er ca. 19 mm×9 mm.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke 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 kan metformin 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 overvægtige type 2-diabetiske voksne 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*

* Den sædvanlige startdosis er 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid 2 eller 3 gange dagligt under eller efter et måltid.
* Efter 10 til 15 dage bør dosis justeres på basis af målinger af blodsukker. En langsom øgning af dosis kan forbedre den gastrointestinale tolerance.
* Hos patienter, der får en høj dosis af metforminhydrochlorid (2-3 g daglig), er det muligt at erstatte to 500 mg Metformin "Teva B.V." filmovertrukne tabletter med en 1000 mg Metformin "Teva B.V." filmovertrukket tablet.
* Den maksimale anbefalede dosis af metforminhydrochlorid er 3 g dagligt, fordelt på 3 doser.
* Hvis der påtænkes skift fra et andet oralt antidiabetisk middel: Seponer 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 som den sædvanlige startdosis på 500 mg eller 850 mg, 2 eller 3 gange dagligt, mens insulindoseringen justeres på basis af målinger af blodsukker.

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater opstartes 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) | Maksimal total daglig dosis (skal fordeles på 2-3 daglige doser) | Yderligere overvejelser |
| 60-89 | 3000 mg | Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med aftagende nyrefunktion. |
| 45-59 | 2000 mg | Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4) skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling 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 kan bruges til børn fra 10 år og unge.
* Den sædvanlige 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 basis af blodglucosemålinger. En langsom dosisøgning kan forbedre den gastrointestinale tolerance. Den anbefalede maksimale metforminhydrochloriddosis er 2 g dagligt taget som 2 eller 3 opdelte doser.

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for metformin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Enhver form for akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
* Diabetisk prækoma.
* Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min).
* Akutte tilstande, med potentiale for at ændre nyrefunktionen, 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

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

I tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller reduceret væskeindtag) skal metformin seponeres midlertidig og kontakt med sundhedspersonale anbefales.

Lægemidler, som akut kan nedsættenyrefunktion (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAIDer) skal initieres med forsigtighed til patienter i metforminbehandling. Andre risikofaktorer for laktatacidose er overdrevent alkoholindtag, nedsat leverfunktion, ukontrolleret diabetes, ketose, længerevarende faste og alle tilfælde associeret med hypoxi, såvel som samtidig brug af lægemidler, som kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner bør informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose karakteriseres ved acidotisk dyspnø, abdominale smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Ved mistanke om symptomer skal patienten stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge læge. Diagnostiske laboratorielle fund er reduceret blod-pH (< 7,35), øget plasmalaktatniveau (> 5 mmol/l) og en øget anion gap- og laktat/pyruvat-fordeling.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret til 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 kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, hvilket resulterer i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Metformin skal seponeres forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

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

Pædiatrisk population

Diagnose af type 2-diabetes mellitus skal bekræftes, inden behandling med metformin indledes.

Der er ikke konstateret nogen indvirkning fra metformin på vækst og pubertet under kontrollerede kliniske studier af et års varighed, men der findes ingen langtidsdata om disse specifikke punkter. Derfor anbefales en nøje opfølgning af metformins indvirkning på disse parametre hos metforminbehandlede børn, især børn i præpuberteten.

*Børn mellem 10 og 12 år*

Kun 15 forsøgspersoner mellem 10 og 12 år var omfattet af de kontrollerede kliniske studier, der blev udført blandt børn og unge. Selvom sikkerhed og virkning 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 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.

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

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

Samtidig brug frarådes

*Alkohol*

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

*Iodholdige kontrastmidler*

Metformin skal seponeres forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og må ikke genoptages før 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet 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. NSAID’er, herunder selektive cyclo-oxygenase (COX) II hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II receptor antagonister og diuretika, specielt loop diuretika. Ved opstart eller anvendelse af sådanne lægemidler i kombination med metformin er det nødvendigt at monitorere nyrefunktionen tæt.

*Lægemidler med immanent hyperglykæmisk aktivitet (f.eks. glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika)*

Hyppigere blodsukkermonitorering kan være nødvendig, særligt ved behandlingens begyndelse. Om nødvendigt justeres metformindoseringen under behandling med det respektive lægemiddel 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 absorption 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 nyrernes 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 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 human modermælk. Der blev ikke observeret 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 fordelene ved amning og den potentielle risiko for bivirkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- og hunrotter var upåvirket af metformin, når det blev administreret i doser på helt op til 600 mg/kg/dag, hvilket er ca. tre gange den maksimale anbefalede daglige dosis til mennesker baseret på sammenligninger af kropsoverfladeareal.

**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 eller betjene maskiner.

Patienter bør imidlertid være advaret 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 defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000); meget sjælden (< 1/10.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet 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*

Gastrointestinale 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 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 subkutant 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 pædiatrisk population i alderen 10-16 år, behandlet gennem 1 år, var typen og alvorligheden af de rapporterede bivirkninger sammenlignelige med bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Hypoglykæmi er ikke set med metforminhydrochloriddoser på op til 85 g, 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 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, eksklusive insuliner; biguanider, ATC-kode: A10BA02.

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 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 af alle typer af membran glucosetransportører (GLUT’er).

Klinisk virkning

Den prospektive, randomiserede undersøgelse (UKPDS) har fastslået langtidsfordelen af intensiv blodglucosekontrol 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 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 resultat for metformin i kombination med et sulfonylurinstof anvendt som andetvalgsbehandling.

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 respons i glykæmisk kontrol, der ligner det, der ses hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Efter oral administration er metforminabsorption mættet 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 generelt lavere end 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske undersøgelser 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 fald 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 i 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 time.

Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat svarende til kreatininen, 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 om klinisk virkning/tolerabilitet (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Enkeltdosis-studie: Efter enkeltdoser af metforminhydrochlorid 500 mg hos pædiatriske patienter er der observeret samme farmakokinetiske profil som set hos raske voksne.

Flerdosis-studie: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagene doser på 500 mg 2 gange dagligt i 7 dage hos pædiatriske patienter var peak plasmakoncentrationen (Cmax) og den systemiske påvirkning (AUC0-t) reduceret med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med diabetiske voksne, som fik gentagne doser på 500 mg 2 gange daglig i 14 dage. Da dosis titreres individuelt baseret på glykæmisk kontrol, har dette begrænset klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Baseret på konventionelle undersøgelser om sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet, carcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet afslører prækliniske sikkerhedsdata ingen særlig risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne

Povidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat (E470b)

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**

Transparent eller hvid, uigennemsigtig PVC/PVdC-aluminiumblisterpakning

*Pakningsstørrelser*

20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 105, 120 og 180 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder med polypropylenhætte og tørremiddel

*Pakningsstørrelser*

500 mg: 100, 105, 330 og 400 filmovertrukne tabletter.

850 mg: 100, 105, 200 og 400 filmovertrukne tabletter.

1000 mg: 60, 100, 180 og 210 filmovertrukne 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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 65931

850 mg: 65932

1000 mg: 65933

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. december 2024