

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metformin Orifarm 500 mg filmdrasjerte tabletter
Metformin Orifarm 850 mg filmdrasjerte tabletter
Metformin Orifarm 1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 500 mg tablett inneholder 500 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 390 mg metforminbase.
Hver 850 mg tablett inneholder 850 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 663 mg metforminbase.
Hver 1000 mg tablett inneholder 1000 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 780 mg metforminbase.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

500 mg: hvite til gulhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter som er glatte på begge sider.

850 mg: hvite til gulhvite, kapselformede, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatte på den andre. Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

1000 mg: hvite til gulhvite, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med en dyp delestrek på den ene siden og en vanlig delestrek på den andre. Tablett kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av type 2-diabetes mellitus, særlig hos overvektige pasienter når kostholdsregulering og mosjon ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

- Hos voksne kan Metformin Orifarm filmdrasjerte tabletter brukes som monoterapi eller kombineres med andre orale antidiabetika eller insulin.
- Hos barn fra 10 år og ungdom kan Metformin Orifarm filmdrasjerte tabletter brukes som monoterapi eller kombineres med insulin.

Det er påvist en reduksjon av diabeteskomplikasjoner hos overvektige voksne pasienter med type 2-diabetes som ble behandlet med metforminhydroklorid som førstevalgsbehandling etter at diett viste seg å være utilstrekkelig (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min):

Monoterapi og i kombinasjon med andre orale antidiabetika:

- Den normale startdosen er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid to eller tre ganger daglig under eller etter måltid.
- Etter 10 til 15 dager skal dosen justeres på grunnlag av blodglukosemålinger. Langsom økning av dose kan forbedre den gastrointestinale tolererbarheten. Hos pasienter som får en høy metformindose (2 til 3 gram daglig), er det mulig å bytte ut to Metformin Orifarm

500 mg tabletter med én Metformin Orifarm 1000 mg tablett. Den maksimale anbefalte daglige dosen er 3 g metforminhydroklorid fordelt på tre enkeltdoser.

- Hvis det er ønskelig å skifte fra et annet oralt antidiabetikum: Seponer det andre legemidlet, og start behandling med metforminhydroklorid med ovennevnte dose.

I kombinasjon med insulin

Metforminhydroklorid og insulin kan brukes i kombinasjonsterapi for å oppnå bedre blodglukosekontroll. Metforminhydroklorid gis ved normal startdose på 500 mg eller 850 mg to eller tre ganger daglig, mens insulindosen justeres på basis av blodglukosemålinger.

Eldre

På grunn av muligheten for nedsatt nyrefunksjon hos eldre pasienter, bør metformindosen justeres på basis av nyrefunksjon. Nyrefunksjonen skal vurderes jevnlig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

GFR ml/min	Total maksimal daglig dose (fordeles på 2-3 daglige doser)	Ytterligere betraktninger
60-89	3000 mg	Dosereduksjon kan vurderes på bakgrunn av sviktende nyrefunksjon.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin er kontraindisert.

Pediatrisk populasjon

Monoterapi og i kombinasjon med insulin

Metformin Orifarm filmdrasjerte tabletter kan brukes til barn fra 10 år og til ungdom. Den normale startdosen er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid én gang daglig under eller etter måltid. Etter 10 til 15 dager skal dosen justeres på grunnlag av blodglukosemålinger. Langsom økning av dose kan forbedre den gastrointestinale tolererbarheten. Den maksimale anbefalte daglige dosen er 2 g metforminhydroklorid fordelt på 2-3 enkeltdoser.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Diabetisk pre-koma.
- Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks.:
 - dehydrering
 - alvorlig infeksjon
 - sjokk.
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom), som f.eks.:
 - akutt dekompensert hjertesvikt
 - respirasjonssvikt
 - nylig myokardinfarkt

- sjokk.
- Nedsatt leverfunksjon, akutt alkoholforgiftning, alkoholisme.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose).
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkrampe, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Hjertefunksjon

Pasienter med hjertefeil har større risiko for hypoksi og nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt kan metformin brukes når hjerte- og nyrefunksjonen overvåkes regelmessig.

Metformin er kontraindisert hos pasienter med akutt og ustabil hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Administrasjon av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert og funnet å være stabil.

Andre forsiktighetsregler:

- Alle pasienter skal fortsette dietten sin med jevn fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen. Overvektige pasienter skal fortsette den energifattige dietten sin.

- De vanlige laboratorietestene i forbindelse med diabetesovervåkning skal utføres jevnlig.
- Metformin alene forårsaker aldri hypoglykemi, men det tilrådes å utvise forsiktighet ved bruk i kombinasjon med insulin eller andre orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurea-preparater eller meglitinider).

Metformin kan redusere vitamin B₁₂-serumnivået. Risikoen for lave vitamin B₁₂-nivåer øker med økende metformin dose, behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B₁₂-mangel. Ved mistanke om vitamin B₁₂-mangel (som anemi eller nevropati), bør serumnivået av vitamin B₁₂ overvåkes. Regelmessig overvåking av vitamin B₁₂ kan være nødvendig hos pasienter som har risiko for vitamin B₁₂-mangel. Metformin behandling bør fortsettes så lenge den tolereres, og ikke er kontraindisert og passende korrigerende behandling for vitamin B₁₂-mangel gis i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer.

Pediatrisk populasjon:

Diagnosen type 2-diabetes mellitus skal være bekreftet før behandling med metformin startes. Det er ikke påvist at metformin har innvirkning på vekst og pubertet i kontrollerte, ettårige kliniske studier, men det finnes ikke tilgjengelige data om disse emnene fra lengre studier. Det anbefales derfor at effekten av metformin på disse parametrene følges nøye, særlig hos barn som er like under pubertetsalderen.

Barn mellom 10 og 12 år

Det var kun 15 personer i alderen 10 til 12 år som deltok i den kontrollerte studien med barn og ungdommer. Selv om metformins effekt og sikkerhet hos disse barna ikke viste seg å være annerledes enn hos eldre barn og ungdom, anbefales forsiktighet når metformin skrives ut til barn mellom 10 og 12 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt, og kan øke risikoen for melkesyreose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyclo-oxygenase (COX) II-hemmere, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loopdiuretika. Når du starter eller bruker slike produkter i kombinasjon med metformin, er det nødvendig med nøye overvåkning av nyrefunksjonen.

Legemidler med vesentlig hyperglykemisk aktivitet (f.eks. glukokortikoider (systemiske og lokale) og sympatomimetika).

Hyppigere kontroll av blodsukkeret kan være nødvendig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Hvis nødvendig må metformindosen justeres ved samtidig behandling med ovennevnte legemidler. Det samme gjelder når behandlingen med disse legemidlene avsluttes.

Organiske kationtransportører (OCT)

Metformin er et substrat for begge transportørene OCT1 og OCT2.

Samtidig administrasjon av metformin med

- OTC1-hemmere (som verapamil) kan redusere effekten av metformin
- OTC1-indusere (som rifampicin) kan øke gastrointestinalabsorpsjon og effekt av metformin
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere den renale eliminasjonen av metformin og kan føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av metformin.
- Både OCT1- og OCT2-hemmere (som krizotinib, olaparib) kan endre effekten og den renale eliminasjonen av metformin.

Forsiktighet anbefales derfor, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, når disse legemidlene administreres samtidig med metformin. Plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin overveies da OCT-hemmere / indukere kan endre effekten av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ukontrollert diabetes under svangerskapet (i forbindelse med svangerskapet eller permanent) er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser og perinatal dødelighet.

En begrenset mengde data fra bruk av metformin hos gravide kvinner indikerer ingen risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Dersom pasienten planlegger graviditet eller er gravid, anbefales det ikke at diabetes behandles med metformin. I stedet bør insulin benyttes for å holde blodsukkernivået på et nivå så nær opp til normalt som mulig for å redusere risikoen for fostermisdannelser.

Amming

Metformin utskilles i brystmelk. Det er ikke observert bivirkninger hos nyfødte/små barn som ammer. Kun begrensede data er imidlertid tilgjengelig. Det er derfor ikke anbefalt å amme i løpet av behandlingen. Det bør gjøres en vurdering om hvorvidt ammingen skal avbrytes, tatt i betraktning fordelene med amming og den potensielle risikoen for bivirkninger hos barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos hann- og hunnrotter var upåvirket av metformin administrert i doser så høye som 600 mg/kg/døgn. Dette er omtrent tre ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker basert på sammenligninger av kroppsoverflaten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Monoterapi med metformin forårsaker ikke hypoglykemi og påvirker derfor ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykemi når metformin brukes i kombinasjon med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurea-preparater, insulin eller meglitinider).

4.8 Bivirkninger

Det er under behandlingsstart de vanligste bivirkningene som kvalme, oppkast, diare, magesmerter og tap av appetitt forekommer. Disse bivirkningene går spontant over av seg selv i de fleste tilfellene. For å forhindre dette, er det anbefalt å ta metformin i 2 til 3 daglige doser for så å sakte øke dosen.

Følgende bivirkninger kan oppstå under behandling med metformin. Frekvensene er inndelt på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Laktatacidose (se pkt. 4.4).
	Vanlige	B ₁₂ -vitamin reduksjon/mangel (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Smaksforstyrrelser.
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Gastrointestinale sykdommer som for eksempel kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og manglende appetitt. Disse bivirkningene opptrer hyppigst ved behandlingsstart og forsvinner i de fleste tilfellene av seg selv. For å forebygge dem anbefales det å ta metformin to eller tre ganger daglig under eller etter måltid. Langsom økning av dosen kan også forbedre den gastrointestinale tolererbarheten.
Sykdommer i lever og gallegeier	Svært sjeldne	Isolerte tilfeller av unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som går tilbake ved seponering av metformin.
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Hudreaksjoner som erytem, pruritus og urtikaria.

Pediatrisk populasjon

I følge publiserte data og data etter markedsføringen samt kontrollerte kliniske studier av en begrenset pediatrisk populasjon mellom 10 og 16 år, som mottok behandling i ett år, var de rapporterte bivirkningenes art og alvorlighetsgrad sammenfallende med bivirkningene som er rapportert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke påvist hypoglykemi med metforminhydrokloriddoser på opptil 85 g, men det har oppstått laktatacidose under slike omstendigheter. Større overdoser av metformin eller samtidige risikoer kan medføre laktatacidose. Laktatacidose er en akutt situasjon og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne metformin er hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, biguanidderivater, ATC-kode: A10BA02

Virkningsmekanisme

Metforminhydroklorid er et biguanid med antihyperglykemisk virkning, som senker både den basale og den postprandiale plasmaglukosen. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen og medfører dermed ikke hypoglykemi.

Metforminhydroklorid kan virke på tre måter:

- 1) Reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved hemming av glukoneogenese og glykogenolyse.
- 2) I muskler ved økning av insulinfølsomheten slik at glukoseopptak og -utnyttelse i det perifere vev forbedres.
- 3) Forsinkelse av intestinal glukoseabsorpsjon.

Metforminhydroklorid stimulerer den intracellulære glykogensyntesen ved å virke inn på glykogensyntasen. Metforminhydroklorid øker transportkapasiteten for alle typer kjente membranglukosetransportere (GLUT).

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier forbindes metforminbruk med stabil vekt eller beskjedent vekttap.

Hos mennesker har metforminhydroklorid en gunstig effekt på lipidmetabolismen uavhengig av innvirkningen på glykemi. Dette er påvist via behandlingsdoser i kontrollerte kliniske studier av middels og lang varighet: Metforminhydroklorid reduserer nivåene av det totale kolesterolet, LDL-kolesterolet og triglyseridene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den prospektive, randomiserte studien UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastslått den langsiktige fordelingen av intensiv blodglukoseregulering ved type 2-diabetes.

Analysen av resultatene for overvektige pasienter som ble behandlet med metforminhydroklorid, etter at diett alene viste seg å være utilstrekkelig:

- En signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for alle diabetes-relaterte komplikasjoner i metforminhydrokloridgruppen (29,8 hendelser / 1000 pasientår) i forhold til diett alene (43,3 hendelser / 1000 pasientår), $p=0,0023$, og i forhold til de sammenslåtte gruppene med hhv. sulfonylurea-preparater og insulinmonoterapi (40,1 hendelser / 1000 pasientår), $p=0,0034$.
- En signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetes-relatert mortalitet: metforminhydroklorid 7,5 hendelser / 1000 pasientår, diett alene 12,7 hendelser / 1000 pasientår, $p=0,017$.
- En signifikant reduksjon av den absolutte risikoen mortalitet generelt: metforminhydroklorid 13,5 hendelser / 1000 pasientår i forhold til diett alene 20,6 hendelser / 1000 pasientår, $p=0,011$, og i forhold til de sammenslåtte gruppene med hhv. sulfonylurea-preparater og insulinmonoterapi 18,9 hendelser / 1000 pasientår, $p=0,021$.
- En signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for myokardinfarkt: metforminhydroklorid 11 hendelser / 1000 pasientår, diett alene 18 hendelser / 1000 pasientår ($p=0,01$).

Det er ikke påvist noen fordel i forhold til kliniske resultater for metforminhydroklorid brukt som andrevalgsbehandling i kombinasjon med et sulfonylurea-preparat.

Kombinasjonen av metforminhydroklorid og insulin er brukt hos utvalgte pasienter med type 1-diabetes, men den kliniske fordelingen av denne kombinasjonen er ikke påvist formelt.

Pediatrisk populasjon

Kontrollerte kliniske forsøk med en begrenset, pediatrisk populasjon mellom 10 og 16 år som fikk behandling i ett år, har påvist en respons i forhold til glykemisk kontroll som tilsvarende responsen hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en oral dose av metforminhydrokloridtablett oppnås $t_{\max}$ på 2,5 time. Den absolutte biotilgjengeligheten for en 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett er ca. 50–60 % hos friske forsøkspersoner. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces, 20–30 %.

Etter oral administrasjon er absorpsjonen av metforminhydroklorid mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken til metforminhydroklorid er ikke-lineær.

Ved normale metforminhydrokloriddoser og doseringsanvisninger oppnås steady-state-plasmakonsentrasjoner innen 24 til 48 timer, som vanligvis er mindre enn 1 µg/ml. I kontrollerte kliniske forsøk oversteg ikke de maksimale plasmaverdiene for metforminhydroklorid ($C_{\max}$) 5 µg/ml, selv ved maksimumsdoser.

Mat reduserer omfanget av absorpsjonen av metforminhydroklorid og forsinker den litt. Etter oral administrasjon av en 850 mg tablett ble det observert en 40 % lavere toppkonsentrasjon for plasma, en 25 % reduksjon av AUC (areal under kurven) og en forlengelse av tid til toppkonsentrasjon for plasma på 35 minutter. Den kliniske relevansen til disse funnene er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metforminhydroklorid opptas i erytrocytter. Blod-topp er lavere enn plasma-topp og opptrer omtrent samtidig. De røde blodlegemene utgjør sannsynligvis et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) lå mellom 63–276 L.

Biotransformasjon

Metforminhydroklorid utskilles uforandret i urinen. Det er ikke påvist metabolitter hos mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance for metforminhydroklorid er > 400 ml/min, noe som indikerer at metforminhydroklorid elimineres ved glomerulær filtrasjon og skilles ut tubulært. Etter en oral dose er den observerte terminale halveringstid for eliminering ca. 6,5 time. Når nyrefunksjonen er nedsatt, reduseres renalclearance proporsjonalt med renalclearance for kreatinin. Eliminasjonshalveringstiden forlenges dermed, noe som medfører økte nivåer av metforminhydroklorid i plasma.

Egenskaper hos spesielle grupper av pasienter

Nedsatt nyrefunksjon

Tilgjengelige data hos kasus med moderat nyresvikt er få og det kunne ikke gjøres noen pålitelig estimering på systemisk eksponering av metformin i denne subgruppen sammenlignet med kasus med normal nyrefunksjon. Derfor bør det tas hensyn til effekt/toleranse ved tilpasning av dose (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon:

Enkeltdosestudie: Etter enkeltdoser med metforminhydroklorid 500 mg har pediatrike pasienter vist en farmakokinetisk profil som tilsvarer den som er observert hos voksne.

Flerdosestudie: Det foreligger bare data fra én studie. Etter gjentatte doser med 500 mg morgen og kveld i 7 dager hos pediatrike pasienter ble toppkonsentrasjonen for plasma ($C_{\max}$) og systemisk eksponering (AUC_{0-t}) redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere som fikk gjentatte doser med 500 mg morgen og kveld i 14 dager. Siden dosen titreres individuelt basert på glykemisk kontroll, er den kliniske relevansen av dette begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Natriumstivelsesglykolat, type A

Povidon K-30

Maisstivelse

Silika, vannfri kolloidal

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Opadry White 04G58897 som inneholder:

Hypromellose 15cP

Talkum

Titandioksid (E 171)

Makrogol 6000

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i blisterpakninger av PVC/aluminium eller i hvite, ugjennomsiktige HDPE-beholdere med folieforsegling.

Blisterpakninger: 100x1, 9, 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 500, 600 eller 1000 tabletter.

HDPE-beholdere: 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 400, 500, 600 eller 1000 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg:	08-6026
850 mg:	08-6027
1000 mg:	08-6028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.04.2010
Dato for siste fornyelse: 18.08.2014

10. OPPDATERINGSDATO

13.01.2023