

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metformin Zentiva 500 mg filmdrasjerte tabletter
Metformin Zentiva 850 mg filmdrasjerte tabletter
Metformin Zentiva 1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Metformin Zentiva 500 mg filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 390 mg metformin.

Hver Metformin Zentiva 850 mg filmdrasjerte tablett inneholder 850 mg metforminhydroklorid, tilsvarende 662,9 mg metformin.

Hver Metformin Zentiva 1000 mg filmdrasjert tablett inneholder 1000 mg metforminhydroklorid som tilsvarende 780 mg metformin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Metformin Zentiva 500 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett. På den ene siden av tablett er det inngravert en V-formet delestrek. Tablettens diameter er omtrent 12 mm. Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Metformin Zentiva 850 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, avlang filmdrasjert tablett. Det er et V-form delestrek på begge sider. Tablettens dimensjoner er omtrent 19 x 8,7 mm. Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Metformin Zentiva 1000 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, avlang filmdrasjert tablett. Et delestrek er gravert på begge sider, på den ene siden er det V-formet. Tablettens dimensjoner er omtrent 19 x 10 mm. Tablettene kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av diabetes mellitus type II hos voksne, spesielt hos overvektige pasienter, når kostregulering og fysisk aktivitet alene ikke gir tilfredsstillende glykemisk kontroll.

- Hos voksne kan Metformin Zentiva 500 mg/850 mg brukes som monoterapi eller i kombinasjon med andre orale diabeteslegemidler eller med insulin.
- Hos barn og ungdom eldre enn 10 år kan Metformin Zentiva 500 mg/850 mg brukes som monoterapi eller i kombinasjon med insulin.

Behandling med metformin som førstelinjehandling etter mislykket forsøk med diett alene har vist en reduksjon av komplikasjoner av diabetes hos overvektige voksne pasienter med diabetes type II (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Monoterapi og kombinasjon med andre perorale antidiabetika

Den vanlige startdosen er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid 2 eller 3 ganger daglig, enten sammen med eller like etter et måltid. Dosen bør justeres etter 10-15 dager i henhold til blodsukkermålingene. En langsom økning av dosen kan bedre den gastrointestinale toleransen. Maksimal anbefalt dose for metformin er 3 g daglig, tatt som 3 separate doser.

Hvis overgang fra et annet peroralt diabeteslegemiddel er planlagt: avslutt behandlingen med det andre diabeteslegemidlet og start metformin med doser angitt ovenfor.

Kombinasjon med insulin

Metformin og insulin kan brukes i kombinasjonsbehandling for å oppnå en bedre kontroll av blodsukkeret. Vanlig startdose med metforminhydroklorid er 500 mg eller 850 mg 2 eller 3 ganger daglig mens insulindosen tilpasses basert på blodsukkermålinger.

Eldre

Grunnet mulighet for nedsatt nyrefunksjon hos eldre, bør metformindosen justeres i henhold til nyrefunksjonen. Regelmessige undersøkelser av nyrefunksjonen er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling med metforminholdige legemidler igangsettes 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 tredje til sjette måned.

GFR (ml/min)	Total maksimal daglig dose (skal 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 kombinasjon med insulin

- Metformin Zentiva kan brukes av barn og ungdom (fra 10 år og oppover).
- Vanlig startdose er 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid én gang daglig i forbindelse med eller etter et måltid.

Etter 10 til 15 dager bør dosen justeres basert på blodsukkermålinger. En langsom økning av dosen kan forbedre den gastrointestinale toleransen. Anbefalt maksimal døgndose av metforminhydroklorid er 2 g fordelt på 2-3 doser.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$)
- Akutte tilstander som medfører risiko for nedsatt nyrefunksjon, f.eks. dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk.
- Kroniske sykdommer som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom) som f.eks. akutt dekompensert hjertesvikt, lungessvikt, nylig hjerteinfarkt, sjokk.
- Leverinsuffisiens, akutt alkoholforgiftning, skadelig alkoholorbruk.

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. Akkumulering av metformin forekommer ved akutt forverring av nyrefunksjonen og 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 f.eks. antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter som behandles 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, abdominale smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma ($> 5 \text{ mmol/l}$) 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 $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Hjertefunksjon

Pasienter med hjertefeil har større risiko for utvikling av 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 jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan føre til akkumulering av metformin 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 på nytt og funnet å være stabil.

Pediatrisk populasjon

Diagnosen diabetes mellitus type II skal bekreftes før behandling med metformin startes.

Metformin har ikke vist noen innvirkning på vekst og pubertetsutvikling i kontrollerte kliniske studier som har pågått i ett år. Langtidsdata er imidlertid ikke tilgjengelige. Det anbefales derfor at effekten av metformin på disse parameterne følges nøye hos barn som behandles med metformin, spesielt hos barn i prepubertal alder.

Barn mellom 10 og 12 år

Det var kun 15 personer mellom 10 og 12 år som deltok i de kontrollerte kliniske studiene med barn og ungdom. Selv om effekten og sikkerheten av metformin hos disse barna ikke viste seg å være annerledes enn hos eldre barn og ungdom, anbefales det å utvise forsiktighet ved forskrivning til barn mellom 10 og 12 år.

Øvrige forsiktighetsregler

Alle pasienter bør fortsette dietten med et jevnt karbohydratinntak i løpet av dagen. Overvektige pasienter bør fortsette med et kalorifattig kosthold.

Vanlige laboratorietester for kontroll av diabetes bør foretas regelmessig.

Metformin kan redusere serumnivået av vitamin B12. Risiko for lavt nivå av vitamin B12 øker ved økende metformindose, behandlingens varighet og/eller hos pasienter med kjente risikofaktorer som forårsaker vitamin B12 mangel. I tilfelle mistanke om vitamin B12 mangel (som anemi eller neuropati), skal serumnivået av vitamin B12 monitoreres. Periodisk monitorering av B12 kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B12 mangel. Behandling med metformin skal fortsette så lenge det tolereres, ikke er kontraindisert og passende korrektiv behandling for vitamin B12 mangel gis på linje med gjeldende kliniske retningslinjer.

Metformin brukt alene medfører ikke hypoglykemi, med forsiktighet anbefales hvis det brukes i kombinasjon med insulin eller andre perorale antidiabetika (f.eks. sulfonylurea eller meglitinider).

Hjelpestoffer

Metformin Zentiva inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk anbefales ikke med

Alkohol

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

Jodholdige 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 ved bruk

Noen legemidler kan nedsette nyrefunksjonen og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

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

Hyppigere kontroll av blodsukker kan være nødvendig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Om 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

- OCT1-hemmere (som verapamil) kan redusere effekten av metformin.
- OCT1-induktorer (som rifampicin) kan øke gastrointestinal absorpsjon og effekt av metformin.
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere eliminasjonen av metformin via nyrene og kan føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av metformin.
- Både OCT1- og OCT2-hemmere (som krizotinib, olaparib) kan endre effekten og eliminasjonen av metformin via nyrene.

Forsiktighet bør utvises, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, når disse legemidlene administreres samtidig med metformin. Plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin vurderes da OCT-hemmere/-induktorer kan endre effekten av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ukontrollert hyperglykemi i den perikonsepsjonelle fasen og under svangerskapet er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser, abort, svangerskapsindusert hypertensjon, preeklampsi og perinatal dødelighet. Det er viktig å opprettholde blodsukkernivået så nær opp til normalt som mulig gjennom hele svangerskapet, for å redusere risikoen for hyperglykemirelaterte bivirkninger for mor og barn.

Metformin går over i placenta med nivåer som kan være like høye som mors konsentrasjoner. En stor mengde data hos gravide kvinner (mer enn 1000 eksponerte tilfeller) fra en registerbasert kohortstudie og publiserte data (metaanalyser, kliniske studier og registre) indikerer ingen økt risiko for medfødte abnormiteter eller foster/neonatal toksisitet etter eksponering for metformin i den perikonsepsjonelle fasen og/eller under graviditet. Det er begrenset og inkonklusive bevis på effekten av metformin på langsiktig vektutfall hos fostre eksponert in utero. Metformin ser ikke ut til å påvirke motorisk og sosial utvikling hos barn opp til 4 år som har blitt eksponert for metformin in utero, selv om data på langsiktige utfall er begrenset.

Ved klinisk behov, kan bruk av metformin vurderes under graviditet og i perikonsepsjonsfasen som et tillegg eller et alternativ til insulin

Amming

Metformin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er ikke observert bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Det er imidlertid ikke anbefalt å amme under behandling med metformin, fordi det er begrenset mengde data tilgjengelig. Det bør gjøres en vurdering av 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 kroppsoverflate.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metformin som monoterapi fører ikke til hypoglykemi og antas derfor ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pasientene må imidlertid gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi hvis metformin brukes i kombinasjon med andre antidiabetika (f.eks. sulfonylurea, insulin eller meglitinider).

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkninger under behandlingsoppstart er kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og tap av appetitt, og de går som regel over av seg selv. For å forebygge disse bivirkningene 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. Frekvenser er definert 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 ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige:

- Vitamin B12 nedsatt/mangel (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne:

- Laktacidose (se pkt. 4.4)

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:

- Smaksforstyrrelser

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige:

- Gastrointestinale symptomer som kvalme, brekninger, diaré, buksmerter og nedsatt appetitt. Disse bivirkningene forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og opphører som regel spontant. For å forebygge fordøyelsesproblemene anbefales det å ta metformin 2 til 3 ganger daglig i forbindelse med eller etter et måltid. Gradvis økning av doseringen kan også bedre den gastrointestinale toleransen.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne:

- Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som går tilbake ved seponering av metformin.

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne:

- Hudreaksjoner slik som erytem, pruritus, urtikaria

Pediatrisk populasjon

I publiserte data, data som er fremkommet etter markedsføring og data fra kontrollerte kliniske studier hos barn og ungdommer fra 10-16 år som ble behandlet i et år, var bivirkningsprofilen tilsvarende den som ble observert 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

Hypoglykemi er ikke blitt observert med metforminhydroklorid-doser på opptil 85 g selv om laktacidose har opptrådt under disse forholdene. Høy overdosering eller andre risikofaktorer med metformin kan føre til laktacidose. Laktacidose er en medisinsk akutttilstand og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin er ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, biguanider, ATC-kode: A10B A02

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt, på både basal og postprandial hyperglykemi. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen og forårsaker derfor ikke hypoglykemi. Metformin reduserer basal hyperinsulinemi, og i kombinasjon med insulin reduseres insulinbehovet.

Metformin utøver sin antihyperglykemiske effekt via flere mekanismer:

Metformin reduserer leverens glukoseproduksjon.

Metformin forenkler perifert glukoseopptak og - utnyttelse, blant annet ved å øke insulinvirkningen.

Metformin endrer glukoseomsetningen i tarmen: Opptak fra sirkulasjon er økt og absorpsjonen fra mat er redusert. Ytterligere mekanismer som tilskrives tarmen inkluderer en økning i frigjøring av glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og en reduksjon av gallesyreresorpsjon. Metformin endrer tarmmikrobiomet.

Metformin kan forbedre lipidprofilen hos hyperlipidemiske individer.

I kliniske studier var bruk av metformin forbundet med enten stabil kroppsvekt eller moderat vekttap.

Metformin er en adenosinmonofosfat-protein-kinase (AMPK) aktivator og øker transportkapasiteten til alle typer membranglukosetransportører (GLUTs).

Klinisk effekt:

Den prospektive randomiserte studien (UKPDS) har fastslått positiv effekt av intensiv blodsukkerkontroll ved type II diabetikere over lang tid.

Analyse av resultatene hos overvektige pasienter som behandles med metformin etter å ha mislykket på diett som eneste behandling, viste:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for noen form av diabetes-relatert komplikasjon i metformin-gruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) sammenlignet med kun diett (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus de kombinerte gruppene som fikk sulfonfylurea og insulin som monoterapi (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert dødelighet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, kun diett 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for total dødelighet; metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår sammenlignet med kun diett 20,6 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,011$), og mot kombinert gruppene som fikk sulfonfylurea og insulin 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for hjerteinfarkt; metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, kun diett 18 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,01$).

Det er ikke påvist kliniske fordeler ved bruk av metformin som sekundærbehandling, i kombinasjon med sulfonfylurea.

Ved type I diabetes har kombinasjonen med metformin og insulin blitt brukt hos noen utvalgte pasienter, men den kliniske fordelene av denne kombinasjon er ikke blitt vist.

Pediatrik populasjon

Kontrollerte kliniske studier hos barn og ungdommer fra 10 til 16 år, som ble behandlet i ett år, viste tilsvarende kontroll av blodsukker som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroralt inntak (metforminhydroklorid-tablett) nås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) omtrent innen 2,5 timer (t_{max}). Absolutt biotilgjengelighet av en tablett på 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid er ca. 50–60 % hos friske frivillige. Ikke absorbert fraksjon gjenfunnet i feces er 20–30 % etter peroralt inntak.

Etter peroral administrasjon viser absorpsjonen av metformin metningskinetikk, og absorpsjonen er ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken er ikke-lineær.

Ved anbefalte doser og doseringsintervaller for metformin oppnås steady-state plasmakonsentrasjon iløpet av 24 til 48 timer, og er vanligvis mindre enn 1 mikrog/ml. I kontrollerte kliniske studier overskred ikke maksimalt plasmanivå (C_{max}) for metformin 5 mikrog/ml, selv ved maksimale doser.

Inntak av mat fører til noe redusert og forsinket absorpsjon av metformin. Etter peroral administrasjon av en tablett på 850 mg, ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC (arealet under kurven) og 35 minutter lengre tid til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin trenger inn i erytrocytter. Maksimal konsentrasjon i blod er lavere enn i plasma og oppnås omtrent samtidig. De røde blodlegemene utgjør sannsynligvis et sekundært distribusjonsvolum. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) er mellom 63–276 l.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urin. Det er ikke påvist metabolitter hos mennesker.

Eliminasjon

Renal utskillelse av metformin er > 400 ml/min, noe som indikerer at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter peroralt inntak er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon reduseres renal utskillelse proporsjonalt med kreatininclearance, og dermedforlenges eliminasjonshalveringstiden slik at det blir økt nivå av metformin i plasma.

Egenskaper hos spesielle grupper av pasienter

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes få tilgjengelige data hos pasienter med moderat nyresvikt, og det kunne ikke foretas en pålitelig estimering av systemisk eksponering for metformin i denne subgruppen, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Derfor bør det tas hensyn til effekt/toleranse ved tilpasning av dose (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Studier av enkeltdose: Etter enkeltdoser på 500 mg metforminhydroklorid, har pediatriske pasienter vist tilsvarende farmakokinetisk profil som hos friske voksne.

Studier av gjentatt dosering: Det finnes data fra bare én studie. Etter dosering av 500 mg to ganger daglig i 7 dager til pediatriske pasienter, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og systemisk eksponering (AUC_{0-t}) redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetespasienter som fikk 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Siden dosen blir individuelt titrert på bakgrunn av glykemisk kontroll, har dette begrenset klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier på sikkerhet, farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne Hypromellose Natriumkarbonat, vannfritt
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Hypromellose
Makrogol
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Alu blister

Metformin Zentiva 500 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 120, 180, 300, 400, 500
filmdrasjerte tabletter

Metformin Zentiva 850 mg: 30, 40, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180, 200, 500 filmdrasjerte tabletter

Metformin Zentiva 1000 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180 filmdrasjerte 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.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

500 mg: 20-13459
850 mg: 20-13460
1000 mg: 20-13461

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. april 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

29.03.2023