

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metformin Orifarm 500 mg filmdragerade tabletter
Metformin Orifarm 850 mg filmdragerade tabletter
Metformin Orifarm 1 000 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 500 mg tablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metformin.
Varje 850 mg tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid, motsvarande 663 mg metformin.
Varje 1 000 mg tablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid, motsvarande 780 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

500 mg: Vita till nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor.

850 mg: Vita till nästan vita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan och jämn på den andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

1 000 mg: Vita till nästan vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en djup brytskåra på ena sidan och brytskåra på den andra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna, speciellt hos överviktiga, där enbart diet och motion inte ger tillräcklig metabolisk kontroll.

- Hos vuxna kan Metformin Orifarm tabletter användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Metformin Orifarm tabletter användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

En reduktion av diabetiska komplikationer har visats hos överviktiga vuxna patienter med typ 2 diabetes som behandlades med metformin som förstahandspreparat efter att ha sviktat på dietbehandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel:

- Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metformin två eller tre gånger dagligen antingen i samband med eller efter måltid.
- Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Hos patienter som behandlas med en hög metformindos (två till tre gram per dag), är det möjligt att ersätta två Metformin Orifarm 500

mg tabletter med en Metformin Orifarm 1 000 mg tablett. Rekommenderad maximal dos av metformin är 3 g dagligen, fördelat på tre doser.

- Om övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel planeras: sluta behandlingen med det andra medlet och starta metformin med den dos som anges ovan.

Kombination med insulin

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll. Metformin ges med vanlig startdos på 500 mg eller 850 mg 2-3 gånger dagligen, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

Äldre

På grund av möjligheten för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metformindosen justeras baserad på njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

GFR ml/min	Total maximal dygnsdos (ska delas upp i 2–3 doser dagligen)	Att beakta
60–89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

Pediatrik population:

Monoterapi och kombinationer med insulin

Metformin Orifarm kan användas hos barn från 10 år och ungdomar.

Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metformin en gång dagligen antingen i samband med eller efter måltid. Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos av metformin är 2 g dagligen, fördelat på två till tre doser.

Administreringsätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetisk pre-koma.
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som t ex:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (i synnerhet akut sjukdom eller försämrade kronisk sjukdom), som t ex:
 - dekompensterad hjärtsvikt
 - respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock.

- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis).
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidosis

Laktatacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidosis är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidosis. Laktatacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar

Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalopati med laktacidosis och strokeliknande episoder (MELAS-syndrom) och maternellt nedärvt diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidosis och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.

Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hjärtats funktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet.

För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidosis. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Övriga försiktighetsåtgärder

- Alla patienter bör fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sina energisnåla dieter.
- Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.
- Metformin som enda behandling orsakar inte hypoglykemi men försiktighet bör iakttas när det används tillsammans med insulin eller andre perorala diabetesmedel (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

Metformin kan minska vitamin B₁₂-serumnivåerna. Risken för låga nivåer av vitamin B₁₂ ökar med ökande metformin dos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B₁₂-brist. Vid misstänkt vitamin B₁₂-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B₁₂ övervakas. Regelbunden övervakning av vitamin B₁₂ kan vara nödvändig hos patienter som löper risk för vitamin B₁₂-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad, och lämplig korrigerande behandling för vitamin B₁₂-brist ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

Pediatrik population

Diagnosen för Typ 2 diabetes skall bekräftas innan behandlingen med metformin startar. Ingen effekt av metformin på tillväxt och pubertet har visats i kontrollerade kliniska studier som pågått under ett år, men inga långtidsdata finns. Därför rekommenderas en noggrann uppföljning av effekterna av metformin på dessa parametrar hos barn som behandlas med metformin och särskilt hos barn före puberteten.

Barn mellan 10 och 12 år

Endast 15 personer i åldern 10 till 12 år deltog i den kontrollerade kliniska studien med barn och ungdomar. Även om metformins effekt och säkerhet hos dessa barn inte visade sig vara annorlunda än hos äldre barn och ungdomar rekommenderas särskild försiktighet när metformin skrivs ut till barn mellan 10 och 12 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktacidosis, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan påverka njurfunktionen negativt, vilket kan öka risken för laktacidosis, t.ex. NSAID, inklusive selektiva cyklo-oxygenas (COX) II-hämmare, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, speciellt loop-diuretika. När man börjar eller använder sådana produkter i kombination med metformin är det nödvändigt med noggrann övervakning av njurfunktionen.

Läkemedel som har en inneboende hyperglykemisk verkan (såsom glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika).

En mer frekvent övervakning av blodsockernivån kan behövas, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption och effekten av metformin.
- OCT2-hämmare (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metformin.
- Hämmare av både OCT1 och OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, om dessa läkemedel ges samtidigt med metformin, eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/inducerare kan förändra effekten av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Okontrollerad hyperglykemi i den perikonceptionella fasen och under graviditet förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar, missfall, graviditetsinducerad hypertoni, preeklampsi och perinatal dödlighet. Det är viktigt att upprätthålla blodglukosnivåer så nära det normala som möjligt genom hela graviditeten, för att minska risken för negativa hyperglykemirelaterade utfall för modern och hennes barn.

Metformin passerar över placentan i nivåer som kan vara lika höga som moderns koncentrationer.

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 exponerade utfall) från en registerbaserad kohortstudie samt publicerad data (metaanalyser, kliniska studier och register) tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar eller fetoneonatal toxicitet efter exponering för metformin i den perikonceptionella fasen och/eller under graviditet.

Det finns begränsade och ofullständiga bevis för metformins effekt på det långsiktiga viktutfallet för barn som exponeras in utero. Metformin förefaller inte påverka motorisk och social utveckling i upp till 4 års ålder hos barn som exponeras under graviditet. Data rörande långtidsutfall är dock begränsade.

Vid kliniskt behov kan användning av metformin övervägas under graviditeten och i den perikonceptionella fasen, som ett tillägg till eller ett alternativ till insulin.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Inga biverkningar har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn. Dock, eftersom dessa data är begränsade, rekommenderas ej amning under behandling med metformin. Ett beslut om amning ska upphöra eller ej ska fattas utifrån fördelarna med amning mot de eventuella bieffekter av läkemedlet som kan drabba barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- och honråttor påverkades inte av metformin när det gavs i doser upp till 600 mg/kg/dag, vilket är ungefär tre gånger den maximala rekommenderade humana dygnsdosen baserat på kroppsytta jämförelse.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi och har därför ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som finns när metformin används i kombination med andra antidiabetesmedel (t.ex. sulfonureider, insulin, meglitinider).

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa biverkningar rekommenderas att metformindosen intas 2 eller 3 gånger dagligen och att dosen ökas sakta.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin. Frekvenserna är indelade på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Laktatacidos (se avsnitt 4.4).
	Vanliga	Vitamin B12 minskning/brist (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Smakförändring.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Symtom som t ex illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet. Dessa bieffekter uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa symtom rekommenderas att metformin tas 2-3 gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En långsam ökning av dosen kan också ge förbättrad gastrointestinal tolerans.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Enskilda rapporter visar störda leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metformin.
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

Pediatrisk population

I publicerade data och data efter godkännande för försäljning och i kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under ett år var biverkningsprofilen liknande den som rapporterats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metformindoser upp till 85 g, även om laktatacidos har uppträtt under dessa förhållanden. Hög överdosering eller åtföljande risker med metformin kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodglukossänkande medel, exkl insuliner. Biguanidderivat, ATC-kod: A10BA02

Verkningsmekanism

Metformin är ett biguanid med antihyperglykemiska effekter på både basal och postprandial hyperglykemi. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi. Metformin reducerar basal hyperinsulinemi och reducerar, i kombination med insulin, insulinbehovet.

Metformin utövar dess antihyperglykemiska effekt via flera verkningsmekanismer:

- Metformin reducerar leverns produktion av glukos.
- Metformin underlättar perifert glukosupptag och glukosutnyttjande, delvis genom att öka insulinets verkan.
- Metformin förändrar glukosomsättningen i tarmen. Upptaget från cirkulationen ökar och absorptionen från maten minskar. Ytterligare mekanismer som tillskrivs tarmen innefattar en ökad frisättning av glukagonliknande peptid 1 (GLP-1) och en minskning av gallsyraresorptionen. Metformin förändrar tarmfloran.

Metformin kan förbättra lipidprofilen hos individer med hyperlipidemi.

Användning av metformin har i kliniska studier associerats med en stabil kroppsvikt alternativt en liten viktminskning.

Metformin är en aktivator av adenosinmonofosfatproteinkinase (AMPK) och ökar transportkapaciteten av alla typer av membranglukostransportörer (GLUT).

Klinisk effekt

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva effekten av intensiv blodsockerkontroll hos vuxna med typ 2 diabetes under lång tid.

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av diet som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), $p=0,0034$.
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1000 patientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 patientår ($p=0,01$).

När metformin använts som andrahandsval, i kombination med en sulfonureid, har positiv effekt med avseende på kliniskt utfall inte visats.

Vid typ 1 diabetes har kombinationen av metformin och insulin använts hos utvalda patienter, men de kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

Pediatrisk population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under ett år uppvisades ett liknande svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral dos av metformin som tablett nås maximal plasmakoncentration (C_{\max}) inom cirka 2,5 timme (t_{\max}). Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett är ungefär 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i faeces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte maximala metforminplasmanivåer (C_{\max}) 5 µg/ml, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter oral administrering av en 850 mg tablett, sågs 40 % lägre C_{\max} , en 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden T_{\max} . Den kliniska relevansen av dessa upptäckter är okänd.

Distribution

Bindningen till plasmaproteiner är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. C_{\max} i blod är lägre än C_{\max} i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodcellerna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63-276 l.

Biotransformation

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har funnits hos människa.

Eliminering

Renal clearance av metformin är > 400 ml/minut, vilket indicerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala eliminationshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. Om njurfunktionen är nedsatt minskas renal clearance i förhållande till clearance av kreatinin och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

Egenskaper hos specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tillgänglig data från personer med måttlig njurinsufficiens är begränsad och ingen tillförlitlig utvärdering av systemisk exponering av metformin i denna subgrupp jämfört med personer med normal njurfunktion kan göras. Dos Anpassning bör därför ske utifrån klinisk effekt/toleransöversvägande (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Studie på engångsdos: Efter engångsdos av metformin 500 mg till barn och ungdomar uppvisades liknande farmakokinetisk profil som hos friska vuxna.

Studie på upprepade doser: Data finns bara från en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos barn och ungdomar reducerades plasmakoncentration C_{\max} och systemisk exponering AUC_{0-t} med ungefär 33 % respektive 40 % jämfört med vuxna diabetiker som erhöll upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen är individuellt titrerad på glykemisk kontroll har detta begränsad klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon K-30

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Opadry White 04G58897 som innehåller:

Hypromellos 15cP

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol 6000

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC-/aluminiumblister eller i vita, ogenomskinliga HDPE-förpackningar med induktionsförslutning.

Blisterförpackningar: 100x1, 9, 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 500, 600 eller 1 000 tabletter.

HDPE-förpackningar: 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 400, 500, 600 eller 1 000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 27607
850 mg: 27608
1 000 mg: 27609

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-11-06/2014-08-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-10