

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl 1A Pharma 500 mg, filmomhulde tabletten
Metformine HCl 1A Pharma 850 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine als base.

Elke filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 662,9 mg metformine als base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Metformine HCl 1A Pharma 500 mg, filmomhulde tabletten
Ronde, witte, biconvexe filmomhulde tablet met aan een zijde de inscriptie "M 500" en glad aan de andere zijde.

Metformine HCl 1A Pharma 850 mg, filmomhulde tabletten
Langwerpige, witte, filmomhulde tablet met een breukstreep aan een zijde en de inscriptie "M 850" aan de andere zijde.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type-2-diabetes mellitus, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

- Bij volwassenen kan Metformine HCl 1A Pharma 500 mg/ 850 mg gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine HCl 1A Pharma 500 mg/ 850 mg gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met insuline.

Er is een afname van diabetische complicaties aangetoond bij volwassen type-2-diabetespatiënten met overgewicht die na een falend dieet behandeld worden met metformine als eerstelijns therapie (zie rubriek 5.1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR \geq 90 ml/min)

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica

- De gebruikelijke aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metformine, 2 à 3 keer per dag tijdens of na de maaltijd ingenomen. Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximum aanbevolen dosering metformine is 3 g per dag, verdeeld over 3 doses.
- Als wordt overwogen om over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: staak het gebruik van het andere middel en start met metformine in de bovengenoemde dosering.

Nierinsufficiëntie

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

| GFR ml/min | Totale maximale dagdosis (dient te worden verdeeld in 2-3 dagdoses) | Aanvullende overwegingen |
|------------|---|--|
| 60-89 | 3000 mg | Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie. |
| 45-59 | 2000 mg | Factoren die het risico op lactatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt. |
| 30-44 | 1000 mg | De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis. |
| <30 | - | Metformine is gecontra-indiceerd. |

Combinatie met insuline

Metformine en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere regulering van de bloedglucosespiegel. Metformine wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 500 mg of 850 mg 2 à 3 keer per dag ingenomen, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosebepalingen wordt aangepast.

Ouderen

Vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij ouderen moet de dosering metformine op basis van de nierfunctie worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

Metformine kan worden gebruikt door kinderen vanaf 10 jaar en door adolescenten

- De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg eenmaal daags, gegeven tijdens of na de maaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximum aanbevolen dosering van metformine is 2 g per dag, ingenomen in 2 of 3 doses.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Precoma diabeticum.
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min) (zie rubriek 4.4).
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals:
 - Uitdroging
 - Ernstige infectie
 - Shock
- Aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken (vooral acute ziekte of verslechtering van chronische ziekte) zoals:
 - Gedecompenseerd hartfalen
 - Ademhalingsstilstand
 - Recent myocardinfarct
 - Shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), wordt metformine

niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Hartfunctie

Patiënten met hartfalen lopen meer risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen, kan metformine worden gebruikt met een regelmatige controle van de hart- en nierfunctie.

Voor patiënten met acuut en onstabiel hartfalen is metformine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Pediatrische patiënten

De diagnose van type-2-diabetes dient bevestigd te zijn voordat een behandeling met metformine wordt ingesteld.

Er is geen effect waargenomen van metformine op de groei en puberteit tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken met een looptijd van een jaar, maar er zijn geen langetermijngegevens voorhanden over deze specifieke punten. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aanbevolen van het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metformine zijn behandeld, in het bijzonder kinderen voor de puberteit.

Kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud

In de gecontroleerde klinische onderzoeken onder kinderen en adolescenten waren slechts 15 proefpersonen tussen 10 en 12 jaar oud opgenomen. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilden van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van metformine aan kinderen tussen 10 en 12 jaar oud.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Alle patiënten moeten hun dieet voortzetten met een regelmatige verdeling van de koolhydraatname gedurende de dag. Patiënten met overgewicht moeten hun energiebeperkte dieet voortzetten.

- De gebruikelijke laboratoriumtesten voor diabetescontrole moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine kan de vitamine B12 serumspiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe met toenemende metforminedosering, behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Bij een vermoeden van vitamine B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie), dienen vitamine B12-serumspiegels te worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is. Een passende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.
- Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, hoewel voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijvoorbeeld sulfonylurea of meglitiniden).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen

Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met een intrinsieke hyperglykemische activiteit (zoals glucocorticoiden (systemische en lokale toediening) en sympathicomimetica)

Het kan vooral in het begin van behandeling nodig zijn om de suikerspiegel vaker te meten. Pas de metforminedosering aan tijdens de behandeling met het betreffende geneesmiddel en na stopzetting van de behandeling.

Organische kationtransporters (OCT)

Metformine is een substraat van beide transporters OCT1 en OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met

- Remmers van OCT1 (zoals verapamil) kunnen de werkzaamheid van metformine verminderen.
- Inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kunnen de gastro-intestinale absorptie en de werkzaamheid van metformine verhogen.

- Remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kunnen de renale eliminatie van metformine verminderen en daardoor leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- Remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kunnen de werkzaamheid en renale eliminatie van metformine veranderen.

Voorzichtigheid is daarom geboden, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie, wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met metformine, omdat de plasmaconcentratie van metformine kan stijgen. Indien nodig kan dosisaanpassing van metformine worden overwogen aangezien OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of chronische diabetes) gaat gepaard met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, verlies van zwangerschap, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en perinatale mortaliteit. Het is belangrijk om de bloedglucosespiegel gedurende de zwangerschap zo dicht mogelijk bij normaal te houden om het risico op schadelijke uitkomsten in verband met hyperglykemie voor de moeder en haar kind te verminderen.

Metformine passeert de placenta in gehalten die even hoog kunnen zijn als de concentraties bij de moeder.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootstellingsuitkomsten) uit een register-cohortonderzoek en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische onderzoeken en registers) duiden niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de fase rond de conceptie en/of tijdens de zwangerschap.

Er is beperkt en niet-overtuigend bewijs voor het effect van metformine op de gewichtsuitkomst op lange termijn van kinderen die in utero blootgesteld werden. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot de leeftijd van 4 jaar bij kinderen die tijdens de zwangerschap blootgesteld werden, hoewel de gegevens over uitkomsten op lange termijn beperkt zijn.

Uit dierexperimenteel onderzoek is geen schadelijk effect gebleken met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Indien klinisch noodzakelijk kan het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap en in de fase rond de conceptie overwogen worden als een aanvulling op of een alternatief voor insuline.

Borstvoeding

Bij de mens wordt metformine uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aangezien er echter slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is borstvoeding niet aanbevolen tijdens de metforminebehandeling. Een beslissing over al dan niet stopzetten van de borstvoeding moet genomen worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding en het mogelijke risico op bijwerkingen voor het kind.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine in doses tot wel 600mg/kg/dag, wat ongeveer drie keer hoger is dan de maximale aanbevolen dosis voor mensen op basis van vergelijkingen van de lichaamsoppervlakte.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Metformine als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Als metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, meglitiniden), moet de patiënt echter worden gewaarschuwd voor eventuele hypoglykemie.

4.8. Bijwerkingen

Tijdens de start van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust die in de meeste gevallen spontaan verdwijnen. Om deze te voorkomen, wordt aangeraden om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen en de dosis langzaam op te bouwen.

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen tijdens de behandeling met metformine. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

zeer vaak: $\geq 1/10$

vaak: $\geq 1/100$; $< 1/10$

soms: $\geq 1/1.000$; $< 1/100$

zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

zeer zelden: $< 1/10.000$

niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:

- Vitamine B12-afname/-tekort (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden:

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Smaakstoornis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Maagdarmstelselaandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen, tijdens of na de maaltijd. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- Incidentele meldingen van afwijkende leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van het gebruik van metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en postmarketing gegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken van een beperkte pediatriese populatie van 10-16 jaar die gedurende 1 jaar was behandeld, waren de gerapporteerde bijwerkingen hetzelfde in aard en ernst als die gerapporteerd bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Zelfs bij doseringen tot 85 g metformine hydrochloride is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose voordeed. Een hoge overdosering of gelijktijdige risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch spoedgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, excl. insulines.
Biguaniden, ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten en verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine vermindert basale hyperinsulinemie en, in combinatie met insuline, verlaagt het de insulinebehoefte. De antihyperglykemische werking van metformine is het gevolg van meerdere mechanismen.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- 1) vermindering van glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse;
- 2) in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik;
- 3) verandering van het intestinaal glucose-turnover: glucoseopname uit het bloed wordt verhoogd en de absorptie uit voedsel wordt verminderd. Andere mechanismen gerelateerd aan het maag-darmkanaal zijn een verhoging van de afgifte van glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) en een vermindering van de resorptie van galzuur. Metformine heeft een effect op de darmflora.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op het glycogeensynthetase. Metformine activeert adenosinemonofosfaat-geactiveerde eiwitkinase (AMPK) en verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraan glucose-transporters (GLUT) die tot op heden bekend zijn.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies was het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of een bescheiden gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is bij therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische onderzoeken op middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

Klinische werkzaamheid:

Het prospectieve, gerandomiseerde onderzoek (UKPDS) heeft het gunstige effect op de lange termijn van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassen type-2-diabetespatiënten aangetoond.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, toonde:

- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$ en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$.
- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$;
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,011$) en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0.01$)

Voordeel met betrekking tot de klinische uitkomst is niet aangetoond voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonylureumderivaat.

Bij type-1-diabetes is de combinatie van metformine en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch voordeel van deze combinatie is niet formeel vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde klinische onderzoeken van een beperkte pediatrie populatie van 10-16 jaar oud die gedurende 1 jaar was behandeld, toonden een gelijke respons op het gebied van glykemische regulering als gezien bij volwassenen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis metforminehydrochloride, maximale plasmaconcentratie (C_{max}), wordt bereikt in ongeveer 2,5 uur (T_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na inname van een tablet van 500 mg of 850 mg is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

Na oraal gebruik is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van metformine-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen doseringen en doseringsschema's van metformine worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt. Ze zijn over het algemeen minder dan 1 microgram/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet boven de 5 µg/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na gebruik van oraal 850 mg tablet, werden een 40% lagere piekplasmaconcentratie, een afname met 25% van de AUC ('area under the curve') en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen zijn hoogstwaarschijnlijk een secundair compartiment van de verdeling. Het gemiddelde distributievolume (V_d) lag tussen 63 en 276 l.

Biotransformatie:

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn er geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop duidt dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bij een verminderde nierfunctie neemt de renale klaring proportioneel met de creatinineklaring af. Derhalve is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

Kenmerken in specifieke groepen patiënten

Nierinsufficiëntie

De beschikbare gegevens bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie zijn schaars en er kan geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Daarom dient de dosisaanpassing te worden uitgevoerd op grond van klinische werkzaamheid/tolerantie (zie rubriek 4.2).

Pediatische patiënten

Onderzoek met enkele dosis: Na enkele doses metforminehydrochloride 500 mg toonden pediatische patiënten een gelijksoortig farmacokinetisch profiel als dat waargenomen bij volwassenen.

Onderzoek met meerdere doses: De gegevens zijn beperkt tot één onderzoek: Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatische patiënten namen de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de systemische blootstelling (AUC_{0-t}) af met respectievelijk circa 33% en 40%, vergeleken met diabetische volwassenen die 14 dagen lang tweemaal daags herhaalde doses van 500 mg ontvingen. Aangezien de dosis individueel getitreerd wordt op basis van glykemische regulering, is dit van beperkt klinisch belang.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon K90
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 4000
Titaniumdioxide

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Bewaar de bus met droogmiddel in de tablettencontainer.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/aluminium en in een doos geplaatst of verpakt in een HDPE-tablettencontainer met LDPE-doppen of met PP-doppen en droogmiddelbus.

Metformine HCl 1A Pharma 500 mg:
HDPE tablettencontainer: 30, 60, 90, 100, 250, 400 filmomhulde tabletten.
Blisterverpakking: 30, 50, 60, 84, 90, 100, 250 filmomhulde tabletten.

Metformine HCl 1A Pharma 850 mg:
HDPE tablettencontainer: 30, 100, 200, 250, filmomhulde tabletten.
Blisterverpakking: 30, 40, 56, 60, 90, 100, 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100935 (500 mg)
RVG 100936 (850 mg).

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2009
Datum van laatste verlenging: 15 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 26 maart 2025