1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Viatris 500 mg, filmomhulde tabletten
Metformine HCl Viatris 850 mg, filmomhulde tabletten
Metformine HCl Viatris 1000 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Elke 1000 mg filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metformine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

500 mg: witte ronde, bolvormige, filmomhulde tablet, blanco aan beide zijden. Diameter is circa 12.0 mm.

850 mg: witte, ronde, bolvormige, filmomhulde tablet, aan beide zijden blanco. Diameter is circa 13,5 mm.

1000 mg: witte, ovale, filmomhulde tablet, met inscriptie “MF” en “3” aan één kant van de tablet, gescheiden door een breukstreep, en “G” aan de andere kant van de tablet.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Bij volwassenen kan Metformine HCl Viatris als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.

- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine HCl Viatris als monotherapie of in combinatie met insuline gebruikt worden.

Er is een vermindering van complicaties aangetoond bij volwassen type-II-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 ≥90 ml/min):
Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:
- De gebruikelijke aanvangsdosering is 1 tablet van 500 mg of 850 mg metformine 2 à 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.

De dosering wordt na 10 tot 15 dagen op basis van de bloedsuikerspiegel aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Bij patiënten die een hoge dosis metformine (2 tot 3 gram per dag) ontvangen is het mogelijk om twee Metformine hydrochloride 500 mg filmomhulde tabletten te vervangen met een Metformine hydrochloride 1000 mg filmomhulde tablet.

De maximaal aanbevolen dosering metformine is 3 g per dag verdeeld over drie doses.
Indien wordt overwogen over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: stop de toediening van het andere middel en start met metformine in de bovengenoemde dosering.

Combinatie met insuline:
Metformine en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere bloedglucosespiegelcontrole. Metformine wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 1 tablet van 500 mg of 850 mg metformine 2 of 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosespiegel wordt aangepast.

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 lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontraïndiceerd.

Ouderen:
Vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij oudere personen, dient de dosering van metformine aan de nierfunctie te worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:
Monotherapie en combinatie met insuline
- Metformine HCl Viatris kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.

- De gebruikelijke startdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg metformine éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden aan de hand van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metformine is 2 g per dag, verdeeld over twee of drie doses.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één 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).
- Acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
  - dehydratie
  - ernstige infectie
  - shock
- Acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, zoals:
  - hartfalen of pulmonaire insufficiëntie
  - recent hartinfarct
  - 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 NSAIDs) 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, astenie 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.

Bij verdenking op metabole acidose moet de toediening van metformine gestopt worden en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

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

geërfde diabetes en doofheid (maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose 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.

Nierfunctie:
De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaker voor en is deze asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarin kans op een vermindering van de nierfunctie bestaat, bijvoorbeeld aan het begin van een antihypertensieve behandeling, een behandeling met diuretica of bij aanvang van een behandeling met NSAIDs.

Hartfunctie
Patiënten met hartfalen lopen een hoger risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen mag metformine gebruikt worden, mits regelmatige opvolging van de hart en nierfunctie.
Voor patiënten met acuut en onstabiel hartfalen is metformine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen
Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose 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.

Chirurgische ingrepen
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.

Kinderen en adolescenten:
De diagnose van type-II-diabetes dient bevestigd te worden alvorens de behandeling met metformine wordt gestart.

Er is geen effect waargenomen van metformine op de groei en de puberteit tijdens gecontroleerde klinische studies gedurende een jaar, maar er zijn geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aangeraden naar het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metformine behandeld worden, met name bij kinderen die nog niet in de puberteit zijn.

Kinderen tussen 10 en 12 jaar:
Slechts 15 kinderen tussen 10 en 12 jaar werden geïncludeerd in de gecontroleerde klinische studie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilde van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, wordt bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Alle patiënten dienen door te gaan met hun dieet met een regelmatige verdeling van inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearm dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine kan de vitamine B12 serumspiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12 spiegels neemt toe met toenemende dosis metformine, 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 gecontraindiceerd is. Een passende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.
- Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, men moet echter oppassen wanneer het in combinatie wordt gebruikt met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitinides).

De arts dient de patiënten te wijzen op de risico's van lactose acidose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet worden aangeraden
Alcohol
Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen.

Jodiumhoudende contrastmiddelen
De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen lijden, wat kan resulteren in een accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose.

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 speciale voorzorgsmaatregelen vereisen
Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, 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 werking(bijvoorbeeld glucocorticosteroïden (systemisch en lokale toediening), en sympathicomimetica):
Monitor de bloedglucosespiegel vaker, vooral bij het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van het antidiabeticum tijdens en bij beëindiging van behandeling met de betreffende geneesmiddelen aan.

Organische kationtransporters (OCT)
Metformine is een substraat van de beide transporters OCT1 en OCT2.
Gelijktijdige toediening van metformine
- met remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.

- met inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verbeteren.
- met remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie van metformine via de nieren vermidneren en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- met remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid van metformine en de eliminatie ervan via de nieren verminderen.

Voorzichtigheid is daarom vooral bij patiënten met nierfalen geboden wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend met metformine, omdat dit de plasmaconcentratie van metformine kan verhogen. Zo nodig kan een dosisaanpassing van metformine overwogen worden, omdat 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) wordt geassocieerd met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, zwangerschapsverlies, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, en perinatale sterfte. Het is belangrijk om de bloedglucosespiegels tijdens de zwangerschap zo normaal mogelijk te houden om het risico op nadelige hyperglykemie-gerelateerde uitkomsten voor de moeder en haar kind te verminderen.

Metformine passeert de placenta met hoeveelheden die even hoog kunnen zijn als de maternale concentraties.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootstellingsresultaten) uit een registergebaseerd 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 periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap.

Er is beperkt en niet eenduidig bewijs voor het effect van metformine op het lange termijn gewicht van kinderen die in utero zijn blootgesteld. Metformine lijkt de motorische en sociale ontwikkeling tot 4 jaar niet te beïnvloeden bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld, hoewel de gegevens over de lange termijn resultaten beperkt zijn.

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

Borstvoeding
Metformine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen gevonden bij baby's of jonge kinderen die borstvoeding kregen. Echter, het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn. Er dient gekozen te worden om te stoppen met borstvoeding of te stoppen met het gebruik van metformine, waarbij het voordeel van de borstvoeding moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind.

Vruchtbaarheid
De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine na toediening van doseringen tot 600 mg/kg/dag, wat naar ratio ongeveer drie keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis is voor mensen gebaseerd op lichaamsoppervlak.

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

Metformine als monotherapie leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op het vermogen voertuigen te besturen en machines te bedienen.

Indien metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline of meglitinides), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een 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 spontaan in de meeste gevallen verdwijnen. Om dit te voorkomen wordt er aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doseringen in the nemen en om de doses langzaam te verhogen.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van metformine.
De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot< 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot< 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
Vaak:	vitamine B12 afname/deficiëntie* (zie rubriek 4.4.)
Zeer zelden:	lactaatacidose (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen:	
Vaak:	smaakstoornissen
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verminderde eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het begin van de behandeling en ze verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metformine in twee of drie dagelijkse doseringen tijdens of na de maaltijd te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.
Lever- en galaandoeningen:	
Zeer zelden:	geïsoleerde gevallen van abnormale leverfunctietests of hepatitis zijn gemeld die verdwenen na het stoppen van metformine.
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Zeer zelden:	huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

*Langdurige behandeling met metformine is in verband gebracht met een afname van de absorptie van vitamine B12, wat in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijv. megaloblastaire anemie) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie:
In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte paediatrische populatie in de leeftijd van 10 tot 16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, waren de gemelde bijwerkingen wat betreft de aard en de ernst vergelijkbaar met de gemelde bijwerkingen bij volwassenen.

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 is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordeed. Een hoge overdosering van metformine of aanwezigheid van een geassocieerd risico kan leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval 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 middelen. Biguaniden, ATC-code: A10BA02.

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Werkingsmechanisme
Metformine kan volgens drie mechanismen werken:
(1) vermindering van de productie van glucose 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 glucosegebruik
(3) vertraging van de resorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUT) die op dit moment bekend zijn.

Farmacodynamische effecten
In klinische onderzoeken was het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of een gering gewichtsverlies.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid:
Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucose controle bij type-II-diabetes aangetoond bij volwassen patiënten.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet toonde:
- een significante afname van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metformine groep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), p=0,0023, en vergeleken met de groepen behandeld met sulfonylureumderivaten of insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), p=0,0034;
- een significante afname van het absolute risico van diabetes gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, p = 0,017;
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren

(p=0,011), en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren (p=0,021);
- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren (p=0,01).

Een klinisch voordeel voor metformine is niet aangetoond als de gebruikt wordt als tweedelijnstherapie in combinatie met sulfonylureumderivaten.

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

Pediatrische populatie
Tijdens gecontroleerde klinische studies in een beperkte paediatrische populatie in de leeftijd van 10 tot 16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, werd een gelijke mate van glykemische controle aangetoond als bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Bij de gebruikelijke dosering en doseringsschema van metformine worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze 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 microgram/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na orale toediening van een 850 mg tablet werd een afname van de piekconcentratie met 40% geconstateerd, een vermindering van 25% van de AUC (area under the curve) en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Distributie:
De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erytrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erytrocyten lijken een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) ligt tussen 63-276 liter.

Biotransformatie:
Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie:
De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bij een verstoorde nierfunctie is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metformine spiegels in het plasma.

Kenmerken in specifieke groepen van patiënten

Nieraandoeningen:
De beschikbare gegevens bij patiënten met matige nierinsufficiëntie zijn schaars en er kon geen betrouwbare schatting gemaakt worden van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Daarom moet de dosis aangepast worden volgens de klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

Pediatrische populatie:
Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metformine toonden pediatrische patiënten een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel als dat van volwassenen.

Meervoudige dosisstudie: de gegevens zijn beperkt tot één studie. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij paediatrische patiënten, werd de piekconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC_{0-t}) verminderd met respectievelijk 33% en 40%, vergeleken met volwassenen met diabetes die gedurende 14 dagen herhaalde doses van tweemaal daags 500 mg ontvingen. Aangezien de dosis individueel getitreerd wordt op de basis van glykemische controle, heeft dit beperkte klinische relevantie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeenpotentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Povidon K-30
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 400 en 8000

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metformine HCl Viatris, filmomhulde tabletten worden verpakt in blisters (PVC Aluminium) van 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 en 180 tabletten en flacons (HDP, high density polyethyleen) met kap (polypropyleen) van 30, 100, 180, 200, 300, 400, 500 en 1000 tabletten.

Metformine HCl Viatris 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar als blister multiverpakking met 180 (2 verpakkingen van 90) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

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

Registratiehouder:
Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin, Ierland

Voor informatie en inlichtingen:
Mylan B.V.
Krijgsman 20
Amstelveen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Metformine HCl Viatris 500 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103638
Metformine HCl Viatris 850 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103639
Metformine HCl Viatris 1000 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103640

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2010
Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 25 maart 2025