

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl 500 mg Teva, filmomhulde tabletten
Metformine HCl 850 mg Teva, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metformine HCl 500 mg Teva bevat 500 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 390 mg metformine per filmomhulde tablet.

Metformine HCl 850 mg Teva bevat 850 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 662,9 mg metformine per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

500 mg: wit tot gebroken wit, filmomhulde, ovaalvormige tablet, met aan de ene kant "93" en aan de andere "48" gedrukt, met afmetingen van 14,7 mm x 8,1 mm.

850 mg: wit tot gebroken wit, filmomhulde, ovaalvormige tablet, met aan de ene kant "93" en aan de andere "49" gedrukt, met afmetingen van 17,6 mm x 8,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type-2-diabetes mellitus, in het bijzonder bij patiënten met overgewicht, wanneer dieet en lichaamsbeweging alleen niet leiden tot beheersing van een adequate bloedglucosespiegel.

- Bij volwassenen kan metformine als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en bij adolescenten kan metformine als monotherapie of in combinatie met insuline gebruikt worden.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Dosering

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

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica

- De gebruikelijke startdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 à 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen dient de dosering op basis van de bloedglucosespiegel te worden aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride 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 om een betere bloedglucosespiegelcontrole te bereiken. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke startdosering van 500 mg of 850 mg 2 à 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosespiegel wordt aangepast.

Ouderen

Vanwege de mogelijke nierinsufficiëntie bij ouderen, dient de dosering aan de nierfunctie te worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

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, bv. iedere 3 - 6 maanden.

GFR (ml/min)	Totale maximale dagdosering (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. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformine kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en bij adolescenten.

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

- De gebruikelijke startdoserings is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags tijdens of na de maaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden aan de hand van bloedglucosemetingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2 g per dag, verdeeld over twee of drie doses.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Elke vorm van metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Precoma diabeticum.
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min).
- Acute aandoeningen met het risico van verandering van de nierfunctie, zoals dehydratie, ernstige infectie, shock.
- Aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken (met name acute aandoening of verergering van een chronische aandoening), zoals: gedecompenseerd hartfalen, respiratoire insufficiëntie, recent myocardinfarct, shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige stofwisselingscomplicatie die meestal voorkomt bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiorespiratoire aandoeningen of sepsis. Accumulatie van metformine kan zich voordoen bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt de kans 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 beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

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 alcoholverbruik, 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).

Artsen moeten hun patiënten wijzen op het risico van lactaatacidose.

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn, spierkrampen, zwakte en hypothermie gevolgd door coma. Bij verdenking op lactaatacidose moet de toediening van metformine gestopt worden en dient de patiënt onmiddellijk medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumwaarden zijn onder andere een verlaagde bloed-pH (<7,35), een verhoogd plasmalactaatspiegel van meer dan 5 mmol/l, een verhoogde 'anion-gap' en lactaat/pyruvaat ratio.

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 een 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 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 contrastvloeistoffen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen. Dit kan resulteren in metformineaccumulatie en kan het risico op lactaatacidose verhogen. Metformine moet vóór of op het moment van het beeldvormend onderzoek worden onderbroken tot 48 uur na het onderzoek, en mag alleen worden voortgezet nadat de nierfunctie is gecontroleerd en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

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 en adolescenten

De diagnose van type-2-diabetes mellitus dient bevestigd te worden alvorens de behandeling met metformine wordt gestart.

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

Kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar

Slechts 15 kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar werden geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

metformine bij deze kinderen niet verschilde van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, wordt toch bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen tussen de 10 en 12 jaar.

Andere voorzorgsmaatregelen

Alle patiënten dienen hun dieet met gelijkmatige verdeling van koolhydraten inname gedurende de dag voort te zetten. Patiënten met overgewicht dienen door te gaan met hun caloriearme dieet.

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. In geval van vermoeden van vitamine B12-tekort (zoals anemie of neuropathie), moeten de vitamine B12-serumspiegels worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-tekort. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is en een passende corrigerende behandeling voor vitamine B12-tekort moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, maar men dient op te passen wanneer metformine wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonyleureumderivaten of meglitiniden).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholvergiftiging is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, in het bijzonder in geval van: vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

De behandeling met metformine moet vóór, of op het moment van het beeldvormend onderzoek worden onderbroken en mag pas 48 uur na het onderzoek worden voortgezet en alleen nadat de nierfunctie gecontroleerd is 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, angiotenstine-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 intrinsieke hyperglykemische activiteit (bijv. glucocorticosteroiden (systemisch en lokaal toegediend) en sympathomimetica)

METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Meer frequente controle van de bloedglucosespiegel kan noodzakelijk zijn, vooral bij het begin van de behandeling. Indien noodzakelijk, pas de dosering van metformine aan gedurende en bij beëindiging van de behandeling met de andere geneesmiddelen.

Organische kationtransporters (OCT)

Metformine is een substraat van beide transporters, OCT1 en OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met:

- remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen
- inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verbeteren
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine
- 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 nierinsufficiëntie 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 hyperglykemie in de periconceptionele fase en tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd risico op congenitale abnormaliteiten, zwangerschapsverlies, door zwangerschap veroorzaakte hypertensie, pre-eclampsie en perinatale mortaliteit. 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 niveaus die zo hoog kunnen zijn als de maternale concentraties.

Tot op heden zijn er veel gegevens bij zwangere vrouwen beschikbaar (meer dan 1.000 blootgestelde uitkomsten) uit een register gebaseerd cohortonderzoek en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische onderzoeken en registers). Deze gegevens laten geen verhoogd risico op congenitale abnormaliteiten zien, noch foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap.

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

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen nadelige effecten vastgesteld bij pasgeborenen en zuigelingen die borstvoeding krijgen. Echter, aangezien er slechts beperkte data beschikbaar zijn, wordt borstvoeding niet aangeraden tijdens behandeling met metformine. De keuze om ofwel te stoppen met borstvoeding ofwel te stoppen met het gebruik van metformine moet gebaseerd worden op het voordeel van borstvoeding en het potentiële risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine wanneer deze werd toegediend in doses tot 600 mg/kg/per dag, hetgeen ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor mensen is, gebaseerd op lichaamsoppervlakvergelijkingen.

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

Metformine als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft dus geen effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Echter: indien metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline of meglitiniden), dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

Bij aanvang van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust, hetgeen in de meeste gevallen vanzelf verdwijnt. Om dit te voorkomen wordt aangeraden om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses te nemen en de doses langzaam te verhogen.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van metformine. De frequenties zijn 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: vitamine B12 afname/tekort (zie rubriek 4.4).

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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 het meeste 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 2 of 3 dagelijkse doseringen tijdens of na de maaltijd te nemen. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geïsoleerde meldingen van afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van de behandeling met metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische studies met een beperkte pediatrie 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

Bij doseringen tot 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose voordoet. Een hoge overdosering van metformine of bijkomende risico's kunnen 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

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende middelen, excl. insuline, biguaniden, ATC-code: A10BA02.

Werkingsmechanisme

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

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik
- en vertraging van de absorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUT's) die op dit moment bekend zijn.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies werd het gebruik van metformine geassocieerd met ofwel een stabiel lichaamsgewicht ofwel een matig gewichtsverlies.

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

Klinische werkzaamheid

Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedplasmacontrole bij volwassenen met type-2-diabetes aangetoond.

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 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 groepen die behandeld zijn met sulfonylureumderivaten of insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$
- een significante afname van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, dieet alleen 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p = 0,017$

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

verdelingsvolume (V_d) ligt tussen 63-276 liter.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager in verhouding tot de creatinineklaring en derhalve wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

Kenmerken in specifieke groepen van patiënten

Nierinsufficiëntie

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/verdraagzaamheid (zie rubriek 4.2).

Pediatrische populatie

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige doses van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatriese patiënten een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel als dat van gezonde volwassenen.

Meervoudige dosisstudie: de gegevens zijn beperkt tot één studie. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatriese patiënten, waren de piekplasmaconcentratie (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 is op de basis van glykemische controle, heeft dit beperkte klinische relevantie.

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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Tabletkern

Povidon K30

Colloïdaal silica, watervrij

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

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 en andere instructies

PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen, HDPE potten met een PP dop en droogmiddel in de pot.

Metformine HCl 500 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100, 120 en 180 filmomhulde tabletten, in potten à 100, 105, 180, 330, 400 en 500 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Metformine HCl 850 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 en 180 filmomhulde tabletten, in potten à 100, 105, 180, 200, 250, 400 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

**METFORMINE HCl 500 MG TEVA
METFORMINE HCl 850 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 111960, filmomhulde tabletten 500 mg
RVG 111961, filmomhulde tabletten 850 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2014
Datum van laatste verlenging: 30 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4, 4.6, 4.8, 6.5 en 8: 4 november 2022.

0423.13v.LD