

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metformine HCl 1000 mg Teva, filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 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

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige filmomhulde tablet met breukstreep, met aan de ene kant "9/3" en aan de andere "72/14" gedrukt, met afmetingen 18,6 mm x 9,3 mm.

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, 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**

#### **Dosering**

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

***Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR  $\geq$  90 ml/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
- Bij patiënten die een hoge dosis metforminehydrochloride krijgen (2 tot 3 gram per dag) is het mogelijk om twee tabletten van 500 mg metforminehydrochloride te vervangen door een tablet van 1000 mg metforminehydrochloride
- 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 aanvangsdosering 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 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	

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

		De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd

*Pediatrische patiënten*

*Monotherapie en combinatie met insuline*

- Metformine kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en bij adolescenten
- De gebruikelijke startdosering 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Elke vorm van metabole acidose (zoals: lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Diabetisch precoma
- 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 (vooral 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.

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

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 en de symptomen van lactaatacidose. 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 meer risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen kan metformine worden gebruikt in combinatie met regelmatige controle van de hart- en nierfunctie.

Bij patiënten met acuut en instabiel 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.

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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 geïncludeerd in de gecontroleerde klinische studies 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 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-deficiëntie (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-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is, en er moet een passende corrigerende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie 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).

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen 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, 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 intrinsieke hyperglykemische activiteit (bijv. glucocorticosteroiden (systemisch en lokaal toegediend) en sympathomimetica)*

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

*Organische kation-transporteiwitten (OCT)*

Metformine is een substraat van de twee transporteiwitten 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 verhogen
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de metformine plasmaconcentratie
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid en renale eliminatie van metformine veranderen

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer deze middelen samen met metformine worden toegediend, omdat de metformine plasmaconcentratie zou kunnen toenemen. Indien nodig zou een dosisaanpassing van metformine overwogen kunnen worden, aangezien OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine zouden kunnen veranderen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

Ongecontroleerde hyperglykemie in de periconceptionele fase en tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, 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 hyperglykemiegerelateerde uitkomsten voor de moeder en haar kind te verminderen.

Metformine passeert de placenta met niveaus die zo hoog kunnen zijn als de maternale concentraties.

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 blootgestelde uitkomsten) uit een register gebaseerd 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 overtuigend bewijs over het effect van metformine op het langetermijngewicht van kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld. Metformine lijkt de motorische en sociale ontwikkeling tot de leeftijd van 4 jaar niet te beïnvloeden bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld, hoewel de gegevens over de langetermijnresultaten beperkt zijn.

Indien klinisch noodzakelijk kan het gebruik van metformine worden overwogen tijdens de zwangerschap en in de periconceptionele fase 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 te stoppen met borstvoeding moet gebaseerd worden op het voordeel van borstvoeding en het potentiële risico op bijwerkingen 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 invloed op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. Echter, indien metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bijv. 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:

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

*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/-deficiëntie (zie rubriek 4.4).

*Zeer zelden:* Lactatacidose (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](http://www.lareb.nl).



**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

## **4.9 Overdosering**

Bij doseringen tot 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose voordeed. 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**

### **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) die tot op heden 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

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

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/1000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren),  $p=0,0023$ , en vergeleken met de gecombineerde groepen die behandeld zijn 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, dieet alleen 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 groepen die behandeld zijn met alleen sulfonylureumderivaten- of insulinemonotherapie 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 ( $p=0,01$ )

Het klinisch voordeel is niet aangetoond voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureum derivaat.

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 bevestigd.

### Pediatrische patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische studies bij een beperkte pediatrische 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 inname van een metforminehydrochloride tablet is de maximale plasma concentratie ( $C_{max}$ ) bereikt na ongeveer 2,5 uur ( $t_{max}$ ). De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride tablet is ongeveer 50 tot 60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de teruggevonden niet-geabsorbeerde fractie 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 geadviseerde dosering en doseringsschema's van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt en zijn in het algemeen minder dan 1 microgram/ml. In gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

(C<sub>max</sub>) niet boven de 5 microgram/ml uit, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel vermindert de mate - en veroorzaakt een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na orale toediening van een 850 mg tablet werd een afname van de piekconcentratie van 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 erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan de piekconcentratie in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen wijzen waarschijnlijk op een secundair distributiedeelcompartiment. Het gemiddelde distributievolume (V<sub>d</sub>) ligt tussen 63-276 l.

***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 van specifieke groepen patiënten

*Nierfunctiestoornis*

De beschikbare gegevens bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie zijn schaars, en er kon geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Derhalve dienen aanpassingen van de dosering te worden gedaan op basis van overwegingen ten aanzien van klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

*Pediatrische populatie*

Enkelvoudige dosisstudie: Na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatriese 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 pediatriese patiënten, waren de piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) en systemische blootstelling (AUC<sub>0-t</sub>) verminderd met respectievelijk 33% en 40%, vergeleken met volwassenen met diabetes die gedurende 14 dagen herhaalde doses van tweemaal daags 500 mg

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

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**

*Tabletkern*

Povidon K-30

Colloïdaal silica, watervrij

Magnesiumstearaat

*Filmomhulling*

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 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 transparante of opake blisterverpakkingen

Metformine HCl Teva is verpakt in blisterverpakkingen á 15, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 en 180 filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen á 50 x 1, 600 filmomhulde tabletten.

**METFORMINE HCl 1000 MG TEVA**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 06 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

HDPE potten met een PP dop, met droogzakje in de pot.  
Verpakgrootten: 60, 100 en 180 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkinggrootten 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**

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

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

RVG 111972

**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 4.4, 4.6 en 4.8: 4 november 2022.

0922.10v.FN