

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 1 van 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metfocell 500 mg, filmomhulde tabletten
Metfocell 850 mg, filmomhulde tabletten
Metfocell 1000 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Metfocell 500 mg, filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 390 mg metforminebase.
Elke Metfocell 850 mg, filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 663 mg metforminebase.
Elke Metfocell 1000 mg, filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metforminebase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Metfocell 500 mg, filmomhulde tabletten: witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "MF" aan één zijde.

Metfocell 850 mg, filmomhulde tabletten: witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "MH" aan één zijde.

Metfocell 1000 mg, filmomhulde tabletten: witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde en de inscripties "M" en "T" aan beiden zijden van de breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in twee 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 Metfocell als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metfocell 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 metforminehydrochloride 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 1 tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 à 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 2 van 10

- 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.
- 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:

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

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)

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 verder 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. 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

- Metfocell kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride is 2 g per dag, verdeeld over twee of drie doses.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 3 van 10

- 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 ademhalingsstilstand
 - recent hartinfarct
 - shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige stofwisselingscomplicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonaire 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 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).

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 (>5mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Toediening van joodhoudende 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.

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.

Hartfunctie

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 4 van 10

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)

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-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 één jaar, maar er zijn geen langetermijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aangeraden naar het effect van metforminehydrochloride op deze parameters bij kinderen die met metforminehydrochloride 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 geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metforminehydrochloride 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.
- Metforminehydrochloride alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, men moet echter oppassen wanneer het in combinatie wordt gebruikt met insuline of andere orale antidiabetica (zoals sulfonyleureumderivaten of meglitiniden).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een toegenomen risico van lactaatacidose, met name in 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

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 5 van 10

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 intrinsieke hyperglykemische activiteit zoals glucocorticosteroïden (systemisch of lokaal toegediend) en sympathomimetica.

Meer frequente controle van de bloedglucosespiegel kan noodzakelijk zijn, vooral bij het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van metformine aan gedurende en bij beëindiging van de behandeling met het betreffende geneesmiddel aan.

Organische kationtransporters (OCT)

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

Gelijktijdige toediening van metformine met:

- 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 verminderen 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 een zwangerschap (zowel zwangerschapsdiabetes als blijvende diabetes) wordt geassocieerd met een toegenomen risico op aangeboren afwijkingen en perinatale sterfte.

Uit een beperkte hoeveelheid data met betrekking tot het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen is geen toegenomen risico op aangeboren afwijkingen gebleken. Uit dieronderzoek zijn geen schadelijke effecten gevonden met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Indien een vrouw van plan is zwanger te worden en gedurende de zwangerschap, wordt het aanbevolen de diabetes niet met metformine te behandelen, maar met insuline de bloedsuikerspiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico van misvorming van de foetus door abnormale bloedglucosewaarden te verminderen.

Borstvoeding

Metforminehydrochloride wordt uitgescheiden in moedermelk. Er zijn geen nadelige effecten vastgesteld bij borstgevoede pasgeborenen en baby's. Echter, aangezien er slechts beperkte data beschikbaar zijn, wordt borstvoeding niet aanbevolen 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

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 6 van 10

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

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

Metforminehydrochloride als monotherapie leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Indien metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, meglitinides), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

In het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust die in de meeste gevallen spontaan overgaan. Om deze te voorkomen, is het raadzaam om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen en de dosis traag op te bouwen.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: lactaatacidose (zie rubriek 4.4). Afname van de vitamine B12 absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Deze etiologie moet worden overwogen wanneer een patiënt megaloblastische anemie vertoont.

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 en urticaria.

Pediatrische patiënten:

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte pediatrie populatie met een 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

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 7 van 10

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 nationale meldsysteem: 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 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, exclusief insuline. Biguaniden.
ATC-code: A10BA02.

Werkingsmechanisme

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

Metforminehydrochloride kan volgens 3 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.

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

Farmacodynamische effecten

In klinische studies werd het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of bescheiden 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 (UKPDS) studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucose controle bij volwassenen met type-II-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 diabetesgerelateerde complicatie in de metformine groep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 8 van 10

- voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten of insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico van diabetesgerelateerde 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 sulfonyleureumderivaten- 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 ($p=0,01$).

Voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonyleureumderivaten is het klinisch voordeel niet aangetoond.

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 patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische studies in een beperkte pediatrie populatie met een 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 heeft metforminehydrochloride tablet een maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt na ongeveer 2,5 uur (t_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van metforminehydrochloride 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 geobserveerde 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 dosis van 850 mg 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 de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie:

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

Biotransformatie:

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 9 van 10

Metforminehydrochloride wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metabooliet 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 gestoorde 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/verdraagzaamheid (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten:

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 pediatrische 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

Niet-klinische 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, Stearinezuur, Colloïdaal watervrij silica.

Filmomhulling: Hypromellose, Titaniumdioxide (E171), Macrogol

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.

Metfocell 500 mg, 850 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 10 van 10

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze PVC/Al of Opaque PVC/Al Blisters

500 mg tabletten: 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 120, 200

850 mg tabletten: 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120

1000 mg tabletten: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 400

HDPE of polypropyleen tabletflacon met HDPE/LDPE klapdeksel

500 mg tabletten: 30, 40, 90, 100, 200, 250

850 mg tabletten: 30, 90, 100, 250

1000 mg tabletten: 20, 30, 60, 90, 100, 180, 200, 250, 400, 500

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medcell Pharma B.V.

Flevoweg 9 E

2318 BZ Leiden

Nederland

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

Metfocell 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 112560

Metfocell 850 mg, filmomhulde tabletten RVG 112561

Metfocell 1000 mg, filmomhulde tabletten RVG 112562

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2013

Datum van de laatste verlenging: 29 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.2: 20 januari 2021