

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl 1000 mg Focus, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metforminebase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Gebroken wit, ovale, dubbelconvex, tabletten met verlengde afgifte 20,4 mm x 9,7 mm x 7,9 mm met een breuklijn op de ene zijde en een effen andere zijde. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Metformine HCl Focus kan als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:

Metformine HCl 1000 mg Focus dient eenmaal daags te worden ingenomen bij de avondmaaltijd in een maximale aanbevolen dosering van 2 tabletten.

Metformine HCl 1000 mg Focus is bedoeld als onderhoudstherapie voor patiënten die momenteel behandeld worden met ofwel 1000 mg of 2000 mg metforminehydrochloride. Na de switch moet de dagelijkse dosering Metformine HCl Focus overeenkomen met de huidige dagelijkse dosering metforminehydrochloride.

Bij patiënten die behandeld worden met metforminehydrochloride in een dosering boven de 2000 mg per dag, wordt switchen naar Metformine HCl 1000 mg Focus niet aanbevolen.

Voor patiënten die nog geen metforminehydrochloride gebruiken, is de gebruikelijke aanvangsdosering van metforminehydrochloride 500 mg eenmaal daags bij het avondeten.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis te worden aangepast op basis van metingen van de bloedglucosespiegel. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan zorgen voor een betere gastro-intestinale verdraagbaarheid.

Als glykemische controle niet wordt bereikt op een eenmaal daagse dosering van Metformine HCl Focus in een maximale dosering van 2000 mg per dag, dient een tweemaal daags doseringsschema overwogen te worden, waarbij beide doses met voedsel worden gegeven, tijdens de ochtend- en avondmaaltijd. Als er nog altijd geen glykemische controle wordt bereikt, kunnen patiënten overstappen op standaard metforminehydrochloride-tabletten tot een maximumdosering van 3000 mg per dag.

Wanneer wordt overgestapt van een ander oraal antidiabeticum, moet titratie beginnen met een lagere dosis metforminepreparaat voordat geswitcht wordt naar metformine 1000 mg tabletten met verlengde afgifte, zoals hierboven aangegeven.

In combinatie met insuline

Metforminehydrochloride en insuline kunnen worden gebruikt als combinatietherapie voor het bereiken van betere beheersing van de bloedglucosespiegel. De gebruikelijke aanvangsdosering van metforminehydrochloride is 500 mg eenmaal daags bij het avondeten, terwijl de dosering van insuline wordt aangepast op basis van metingen van de bloedglucosespiegel. Na titratie dient te worden overwogen of de patiënt moet worden overgeschakeld op metformine 1000 mg tabletten met verlengde afgifte.

Ouderen

Vanwege de kans op een verminderde nierfunctie dient de dosis metforminehydrochloride bij oudere personen te worden aangepast op basis van de nierfunctie. De nierfunctie moet regelmatig beoordeeld worden (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, bijv. iedere 3 - 6 maanden.

GFR (ml/min)	Totale maximale dagdosis	Aanvullende overwegingen
60 - 89	2000 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 gecontraïndiceerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van metformine bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water. Er mag niet op worden gekauwd en ze mogen niet worden fijngemaakt.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 1000 mg beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Precoma diabeticum.
- Nierfalen of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <30 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij een risico op verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
 - dehydratie,
 - ernstige infectie,
 - shock.
- Aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken (vooral acute aandoening, of verergering van chronische aandoening) zoals:
 - gedecompenseerd hartfalen,
 - respiratoir falen,
 - recent myocardinfarct,
 - shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose:

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

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

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en 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, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaat verhouding.

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.

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.

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.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Alle patiënten dienen hun dieet voort te zetten, met een gelijkmatige verdeling van de inname van koolhydraten over de dag. Patiënten met overgewicht moeten hun caloriearm dieet voortzetten.
- Metformine kan de serumspiegels van vitamine B12 verlagen. Het risico op lage vitamine-B12-spiegels stijgt bij een toenemende dosis metformine, toenemende behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine-B12-deficiëntie veroorzaken. Bij vermoeden van een vitamine-B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie) moeten de vitamine-B12-serumspiegels worden gemonitord. Periodieke controle van vitamine B12 kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine-B12-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang dit wordt verdragen en zolang het niet gecontra-indiceerd is en er moet een passende corrigerende behandeling voor vitamine-B12-deficiëntie worden gegeven, in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.
- De gebruikelijke laboratoriumonderzoeken voor diabetescontrole moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, hoewel voorzichtigheid geboden is wanneer het gebruikt wordt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitiniden).
- Het omhulsel van de tablet kan in de ontlasting aanwezig zijn. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dit normaal is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol:

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

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen.

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

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik 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 intrinsieke hyperglykemische activiteit als glucocorticoïden (systemisch of lokaal toegediend) en sympathicomimetica.

Regelmatige controle van de bloedglucosespiegel kan noodzakelijk zijn, vooral aan het begin van de behandeling. Indien noodzakelijk moet de dosering metformine aangepast worden tijdens de behandeling met de respectievelijke geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde hyperglykemie in de periconceptionele fase tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, zwangerschapsverlies, zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie, pre-clampsie en perinatale mortaliteit. Het is belangrijk om de bloedsuikerspiegel tijdens de zwangerschap zo dicht mogelijk bij normaal 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 maternale concentraties.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) van een op registers gebaseerde cohortstudie en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische studies en registers) wijst op geen 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 voor het metformine-effect op de gewichtsuitkomst op lange termijn van kinderen die in utero worden blootgesteld. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot 4 jaar bij kinderen die tijdens de zwangerschap worden blootgesteld, hoewel de gegevens over langetermijnresultaten beperkt zijn.

Uit dieronderzoek is geen schadelijk effect gebleken op de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Metforminehydrochloride wordt uitgescheiden in moedermelk. Er werden geen nadelige effecten waargenomen bij pasgeborenen / zuigelingen waaraan borstvoeding gegeven wordt. Aangezien de hoeveelheid beschikbare gegevens beperkt is, wordt borstvoeding niet aangeraden tijdens de behandeling met metformine. De beslissing om de borstvoeding al dan niet stop te zetten moet gebaseerd zijn op een belangenafweging tussen de voordelen van borstvoeding geven en het potentiële risico van nadelige effecten op het kind.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door Metformine na toediening van doses tot 600 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen is, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak.

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

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

Indien metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten, insuline, meglitinidene), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

Volgens postmarketinggegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken waren meldingen van ongewenste voorvallen bij patiënten die behandeld werden met metformine tabletten met verlengde afgifte qua aard en ernst vergelijkbaar met de meldingen bij patiënten die behandeld werden met metformine tabletten met onmiddellijke afgifte.

Aan het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen verdwenen meestal vanzelf.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak:	≥1/10
Vaak:	≥1/100, <1/10
Soms:	≥1/1.000, <1/100
Zelden:	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden:	<1/10.000
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen elke frequentiegroepering staan de bijwerkingen gerangschikt in afnemende ernst.

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. Een langzame verhoging van de dosis 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 metforminehydrochloride.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Het melding van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosering

Bij doseringen tot 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose heeft voorgedaan. Een hoge overdosering of bijkomende risicofactoren kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch spoedgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is haemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucose verlagende geneesmiddelen, exclusief insulines, Biguaniden.

ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

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

Metforminehydrochloride kan volgens 3 mechanismen werken:

- (1) vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse;
- (2) in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik;
- (3) vertraging van de glucoseresorptie in de darmen.

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metforminehydrochloride verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraan-glucosetransporteiwitten op de celmembranen (GLUT).

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek is het belangrijkste niet-glykemische effect van metformine ofwel een stabiel lichaamsgewicht of gering gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metforminehydrochloride met onmiddellijke afgifte een gunstige invloed op de lipidenstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is bij therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische onderzoeken op middellange en lange termijn: metforminehydrochloride met onmiddellijke afgifte verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridespiegels. Een dergelijke werking is niet aangetoond met de tabletten met verlengde afgifte, mogelijk omdat deze 's avonds worden toegediend en er kan een toename in triglyceriden optreden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) onderzoek heeft het gunstige langetermijneffect aangetoond van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassenen met type-2-diabetes en overgewicht die behandeld werden met metforminehydrochloride met directe afgifte als eerstelijnsbehandeling nadat een dieet niet bleek te helpen.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, die behandeld zijn met metformine na het falen van alleen dieet, liet het volgende zien:

- een significante afname van het absolute risico op diabetes gerelateerde complicaties in de metforminehydrochloridegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$.
- een significante afname van het absolute risico van diabetes gerelateerde mortaliteit: metforminehydrochloride 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, $p = 0,017$.
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metforminehydrochloride 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 op een myocardinfarct: metforminehydrochloride 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Voor metforminehydrochloride als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonylureumderivaat is geen klinisch voordeel aangetoond.

Bij type-I-diabetes is de combinatie van metforminehydrochloride en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch voordeel van deze combinatie is niet formeel bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na een orale dosis van een metforminetablet met verlengde afgifte wordt de absorptie van metformine significant vertraagd vergeleken met de tablet met directe afgifte met een gemelde T_{max} van ongeveer 7 uur (T_{max} voor de tablet met directe afgifte is 2,5 uur).

Bij steady state worden de C_{max} en AUC, net als bij de formulering met directe afgifte, niet proportioneel verhoogd tot de toegediende dosis. De AUC na een enkele orale toediening van 2000 mg metformine-tabletten met verlengde afgifte is gelijk aan de AUC die wordt waargenomen na toediening van 1000 mg metformine-tabletten met directe afgifte tweemaal daags.

De variabiliteit tussen personen van C_{max} en AUC van metformine met verlengde afgifte is vergelijkbaar met de variabiliteit die wordt waargenomen met metforminetabletten met directe afgifte.

Er werd geen accumulatie waargenomen na herhaalde toediening van maximaal 2000 mg metformine als tabletten met verlengde afgifte.

Na een enkele orale toediening van één tablet metformine met verlengde afgifte 1000 mg onder omstandigheden van vasten, wordt de gemiddelde AUC van 10927 ng.u/ml en een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 1488 ng/ml bereikt 4 uur (bereik 2 tot 6,5 uur) na toediening.

Na een enkele orale toediening van één tablet met verlengde afgifte 1000 mg onder gevoede omstandigheden, wordt de gemiddelde AUC van 15577 ng.u/ml en een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 1397 ng/ml bereikt 6,5 uur (bereik 3,5 tot 12 uur) na toediening.

Distributie:

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

Biotransformatie:

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

Eliminatie:

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop duidt dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie.

Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

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

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

Stearinezuur (E570)

Schellak (E904)

Povidon K30 (E1201)

Siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Titaandioxide (E171)

Propyleenglycol (E1520)

Macrogol 6000

Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC / PVDC aluminium blisterverpakking

Metformine HCl 1000 mg Focus is verpakt in een blisterverpakking met 10, 90 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Westzijde 416

1506 GM Zaandam

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

RVG 123374

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 maart 2025