

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine hydrochloride Inventia 750 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 750 mg metforminehydrochloride. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Wit tot gebroken wit, capsulevorm, lengte 18 mm, breedte 9 mm en dikte 7,3 mm, biconvexe, ongecoate tablet zonder markering op beide zijdes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus type 2 bij volwassenen, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd. Metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte kunnen worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte 750 mg is bedoeld voor patiënten die al behandeld worden met metforminetabletten (met verlengde of directe afgifte).

De dosering metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte 750 mg dient overeen te komen met de dagelijkse dosering van metforminetabletten (met verlengde of directe afgifte), tot een maximale dosering van 1500 mg, te geven bij het avondeten.

Aanbevolen wordt om na 10 tot 15 dagen te controleren of de dosering metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte 750 mg geschikt is op basis van bloedglucosebepalingen.

Combinatie met insuline

Metformine en insuline kunnen worden gebruikt in combinatietherapie om de bloedglucosespiegel beter te reguleren. De gebruikelijke startdosering van metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte is één tablet van 500 mg eenmaal per dag, terwijl de insulinedosering wordt aangepast op basis van bloedglucosebepalingen.

Voor patiënten die al behandeld worden met metformine en insuline in combinatietherapie, dient de dosering metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte 750 mg of metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte 1000 mg overeen te komen met de dagelijkse dosering van metformine tabletten, tot een maximum van respectievelijk 1500 mg of 2000 mg, te geven bij het avondeten, terwijl de insulinedosis wordt aangepast op basis van bloedglucosebepalingen.

Ouderen

Vanwege het potentieel voor verminderde nierfunctie bij ouderen dient de metforminedosis te worden aangepast op basis van de nierfunctie. Regelmatige beoordeling van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Voor aanvang van de behandeling met metforminebevattende producten dient de GFR te worden bepaald en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierinsufficiëntie en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3- 6 maanden.

GFR (ml/ min)	Totale maximale dagelijkse dosering	Aanvullende overwegingen
60-89	2000 mg	Vermindering van de dosering kan worden overwogen in verband met verminderende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico op lactaatacidose (zie rubriek 4.4) verhogen, dienen te worden beoordeeld alvorens te overwegen te beginnen met metformine. De startdosering is hoogstens de helft van de maximale dosering.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

Bij afwezigheid van beschikbare gegevens dient metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte niet bij kinderen gebruikt te worden.

Wijze van toediening

In het geheel met water inslikken, niet kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Diabetisch pre-coma.
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min)
- Acute aandoeningen die verandering van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals:
 - uitdroging,
 - ernstige infectie,
 - shock
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (met name acute aandoeningen, of verslechtering van chronische aandoeningen), zoals:
 - gedecompenseerd hartfalen,
 - respiratoir falen,
 - recent myocardinfarct,
 - shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, 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 NSAID's) 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 in verband worden gebracht 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/pyruvaatverhouding.

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 GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Hartfunctie

Bij patiënten met hartfalen is er een groter risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen mag metformine worden gebruikt met regelmatige controle van de hart- en nierfunctie.

Voor patiënten met acuut en instabiel hartfalen is metformine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen:

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrast-geïnduceerde 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.

Chirurgie:

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden gestaakt. 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 regelmatige verdeling van de inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearme dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.

Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, maar men moet oppassen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitinides).

De tabletomhulsels kunnen in de feces terechtkomen. Men moet de patiënt vertellen dat dit normaal is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

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

Jodiumhoudende contrastmiddelen

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, mits de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen voor gebruik

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart of gebruikt worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglykemische activiteit (bijv. glucocorticoïden (systemisch of lokaal toegediend) en sympathicomimetica.)

Het vaker controleren van de bloedglucosepiegel kan nodig zijn, met name aan het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosis van metformine aan tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij het staken daarvan.

Organische kationen-transporters (OCT)

Metformine is een substraat van zowel OCT1- en OCT2-transporters. Gelijktijdige toediening van metformine met

- OCT1-remmers (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- OCT1-inductoren (zoals rifampicine) kan gastro-intestinale opname en werkzaamheid van metformine verhogen.
- OCT2-remmers (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) zouden de werkzaamheid en de renale eliminatie van metformine kunnen veranderen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongereguleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of chronische diabetes) wordt geassocieerd met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen en perinatale sterfte.

Een beperkt aantal gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico op congenitale afwijkingen. De resultaten van dierstudies duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Wanneer de patiënte van plan is zwanger te worden en tijdens de zwangerschap dient verminderde glykemische regulatie of diabetes niet met metformine te worden behandeld. Voor diabetes wordt aanbevolen dat insuline wordt gebruikt om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico op foetale misvormingen te verminderen.

Borstvoeding

Metformine wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij baby's of jonge kinderen die borstvoeding kregen. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met metformine wordt echter niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn. Er dient besloten te worden of er al dan niet gestopt wordt met het geven van borstvoeding, waarbij het voordeel van de borstvoeding moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind.

Vruchtbaarheid

Toediening van hoge doseringen metformine tot 600 mg/kg/dag aan mannetjes- of vrouwtjesratten had geen effect op de vruchtbaarheid van de ratten. Deze hoge dosering is ongeveer drie keer de maximaal aanbevolen humane dagelijkse dosering, op basis van vergelijkingen van lichaamsoppervlakken.

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 en op het vermogen om machines te bedienen.

Wanneer metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten, insuline of meglitinides), dient de patiënt echter te worden gewaarschuwd voor het risico van hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

In postmarketing-gegevens en in gecontroleerde klinische studies waren de gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte in aard en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met metforminehydrochloride met directe afgifte.

Bij aanvang van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust, die in de meeste gevallen vanzelf overgaan.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte.

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.

Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen genoemd in volgorde van afnemende ernst.

MEDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Lactatacidose (zie 4.4). Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Afname van de vitamine B12-absorptie met een vermindering

		van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Er dient rekening gehouden te worden met een dergelijke etiologie als een patiënt megaloblastaire anemie vertoont.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Smaakstoornis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor bij aanvang van de behandeling, en ze verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Incidentele meldingen van afwijkingen in leverfunctiewaarden of hepatitis, die verdwenen na stopzetting van metformine.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

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 metformine tot 85 g is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose optrad. Een hoge overdosering of gelijktijdige risico's van metformine kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medische noodsituatie en moet in het ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ORALE ANTIDIABETICA

(A10BA02: Maagdarmkanaal en metabolisme)

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

Werkingsmechanisme

Metforminehydrochloride kan volgens 3 mechanismen werken:

- vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, met als gevolg verbetering van de perifere glucoseopname en glucosegebruik
- en vertraging van de glucoseabsorptie in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUT).

Farmacodynamische effecten

In klinische studies was het belangrijkste niet-glykemische effect van metformine ofwel een stabiel lichaamsgewicht of een klein gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metformine met directe afgifte 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 met directe afgifte verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels. Een dergelijke werking is niet aangetoond bij de tabletten met verlengde afgifte, mogelijk omdat deze 's avonds worden toegediend, en er kan een toename in triglyceriden optreden.

Klinische werkzaamheid:

Behandeling van diabetes mellitus type 2

De prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS)-studie heeft het langetermijnvoordeel aangetoond van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassenen met diabetes type 2 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 metforminehydrochloride nadat een dieet alleen faalde toonde:

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetes-gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en versus de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$.
- een significante afname van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, $p=0,017$;
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,011$), en versus de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten, is geen klinisch voordeel aangetoond.

Bij type-1-diabetes is de combinatie van metformine en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar de klinische voordelen van deze combinatie zijn niet formeel bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkele orale toediening van 1500 mg van metformine hydrochloride tabletten met verlengde afgifte 750 mg wordt een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 1193 ng/ml bereikt met een mediane waarde van 5 uur en een bereik van 4 tot 12 uur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Dispersie van methacrylzuur – ethylacrylaat-copolymeer (1:1) 30 procent
Macrogol
Povidon
Carmellose natrium
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van gewoon aluminiumfolie/ PVC/PVDC

Blisterverpakkingen van 30, 60, 90 tabletten met verlengde afgifte.

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.

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

Inventia Healthcare B.V.,
Graaf Engelbertlaan 75,
4837DS Breda,
Nederland

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

RVG 124748

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 13 maart 2024