

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glycofren 1000 mg bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 780 mg metformine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium. Dit geneesmiddel bevat 94,14 mg natrium per bruistablet.

Isomalt. Dit geneesmiddel bevat 370 mg isomalt per bruistablet.

Sucrose. Dit geneesmiddel bevat 2,09 mg sucrose per bruistablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistabletten

Witte, ronde, platte bruistabletten met schuine randen en een breukstreep, en een gemiddelde diameter van 23 mm. De bruistablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Er is een vermindering van diabetische complicaties aangetoond bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en overgewicht die werden behandeld met metforminehydrochloride als eerstelijns therapie na niet-aanslaan van een dieet (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica

- De gebruikelijke startdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 maal daags, gegeven tijdens of na een maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis te worden aangepast op basis van bloedglucosemetingen. Een langzame verhoging van de dosis kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.

De maximale aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3000 mg per dag, genomen als 3 doses verdeeld over de dag.

Als overstappen van een ander oraal antidiabeticum wordt voorgenomen: gebruik van het andere middel dient te worden stopgezet en metforminehydrochloride kan worden gestart in de hierboven aangegeven dosering.

Combinatie met insuline

Metforminehydrochloride en insuline kunnen worden gebruikt als combinatiebehandeling om een betere bloedglucoseregulering te bereiken. Metforminehydrochloride wordt gegeven in de gebruikelijke startdosering van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 maal daags, waarbij de dosering van insuline wordt aangepast op basis van de bloedglucosemetingen.

Ouderen

Vanwege de kans op een verminderde nierfunctie bij oudere personen, dient de dosering van metforminehydrochloride te worden aangepast op basis van de nierfunctie en een regelmatige beoordeling van de nierfunctie is ook noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Vóór aanvang van de behandeling met producten die metformine bevatten, dient de GFR te worden beoordeeld, en daarna minstens jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van de nierfunctiestoornis en bij ouderen, dient de nierfunctie vaker te worden beoordeeld, bijv. om de 3 tot 6 maanden.

GFR ml/min	Totale maximale dagelijkse dosis (verdeeld over 1, 2 of 3 doses)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Afhankelijk van de achteruitgang van de nierfunctie, kan een dosisverlaging worden overwogen.
45-59	2000 mg	Voordat aanvang met metformine wordt overwogen, dienen factoren die het risico op lactatacidose kunnen verhogen te worden overwogen (zie rubriek 4.4). De startdosis is hoogstens de helft van de maximale dosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

Glycofren kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.

De gebruikelijke startdoserings is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags, gegeven tijdens of na een maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis te worden aangepast op basis van bloedglucosemetingen. Een langzame verhoging van de dosis kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximale aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2 g per dag, genomen als 2 of 3 doses verdeeld over de dag.

De dosering die in rubriek 4.2 wordt beschreven, kan niet altijd worden bereikt met dit product, dergelijke doses kunnen wel worden bereikt met andere beschikbare geneesmiddelen.

Wijze van toediening

De bruistabletten kunnen in twee gelijke doses worden verdeeld. Het resterende gedeelte van de bruistablet moet, indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, worden weggegooid. De bruistabletten moeten worden opgelost in een glas water en de oplossing dient nadat de tabletten volledig zijn opgelost, onmiddellijk te worden opgedronken.

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 precoma.
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min)
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock.
- Ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken (vooral acute ziekte, of verergering van chronische ziekte), zoals: gedecompenseerd hartfalen, respiratoir falen, recent myocardinfarct, shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeer zeldzame, maar ernstige (hoog sterftecijfer zonder snelle behandeling) metabole complicatie die kan optreden als gevolg van accumulatie van metforminehydrochloride. De gemelde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die metforminehydrochloride gebruikten, hebben zich voornamelijk voorgedaan bij diabetespatiënten met een verminderde nierfunctie of een acute verslechtering van de nierfunctie. Speciale voorzichtigheid is geboden in situaties waarin de nierfunctie kan verminderen, bijvoorbeeld in het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken), of bij het starten van een behandeling met een antihypertensivum of diureticum en bij het starten van een behandeling met een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID). In het geval van de vermelde acute aandoeningen dient het gebruik van metforminehydrochloride tijdelijk te worden gestaakt.

Er dient rekening te worden gehouden met andere risicofactoren om lactaatacidose te voorkomen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en aandoeningen die gepaard gaan met hypoxie (zoals gedecompenseerd hartfalen, acuut myocardinfarct) (zie ook rubriek 4.3 en rubriek 4.5).

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. In het geval van vermoede symptomen dient de patiënt te stoppen met de inname van metformine en onmiddellijk medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH, plasmalactaatspiegels boven

5 mmol/l, en een verhoogde ‘anion gap’ en lactaat/pyruvaatverhouding. In het geval van lactaatacidose dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Artsen dienen de patiënten en/of verzorgers te wijzen op het risico en op de symptomen van lactaatacidose.

Nierfunctie

De eGFR dient te worden bepaald voordat de behandeling wordt gestart en regelmatig daarna:

- * ten minste jaarlijks bij patiënten met een normale nierfunctie,
- * ten minste twee tot vier keer per jaar bij patiënten met een creatinineklaring op de ondergrens van normaal en bij oudere personen.

Bij een eGFR <30 ml/min/1,73 m² is metforminehydrochloride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.2) en het gebruik ervan dient tijdelijk te worden gestaakt in aanwezigheid van aandoeningen die de nierfunctie wijzigen, zie rubriek 4.3.

Een verminderde nierfunctie komt bij oudere personen vaak voor en verloopt asymptomatisch. Speciale voorzichtigheid is geboden in situaties waarin de nierfunctie kan verminderen, bijvoorbeeld bij het starten van een behandeling met een antihypertensivum of diureticum en bij het starten van een behandeling met een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID).

Hartfunctie

Patiënten met hartfalen hebben een hoger risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen kan metforminehydrochloride worden gebruikt als de hart- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

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

Toediening van geïodeerde contrastvloeistoffen

Intravasculaire toediening van geïodeerde contrastmiddelen kan leiden tot door contrastmiddel geïnduceerde nefropathie. Dit kan accumulatie van metformine veroorzaken en kan het risico op lactaatacidose verhogen. Het gebruik van metforminehydrochloride moet worden stopgezet vóór, of op het moment van de test en mag niet opnieuw worden opgestart tot ten minste 48 uur erna, en alleen nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel blijkt te zijn, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Operaties

Het gebruik van metforminehydrochloride moet worden stopgezet 48 uur voor een electieve operatie onder algehele, spinale of peridurale anesthesie. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de operatie of hervatting van orale voeding opnieuw worden gestart, en alleen indien is vastgesteld dat de nierfunctie normaal is.

Pediatrische patiënten

De diagnose van diabetes mellitus type 2 dient te worden bevestigd voordat met de behandeling met metforminehydrochloride wordt gestart.

Er is geen effect van metforminehydrochloride op de groei en de puberteit vastgesteld tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken van een jaar, maar er zijn geen langetermijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige opvolging van het effect van metforminehydrochloride op deze parameters aanbevolen bij kinderen die met metforminehydrochloride worden behandeld, en in het bijzonder bij kinderen in de prepuberteit.

Kinderen in de leeftijd tussen 10 en 12 jaar

In de gecontroleerde klinische onderzoeken die werden uitgevoerd bij kinderen en adolescenten werden slechts 15 proefpersonen tussen 10 en 12 jaar opgenomen. Hoewel de werkzaamheid en

veiligheid van metforminehydrochloride bij deze kinderen niet verschilde van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, wordt speciale aandacht aanbevolen bij het voorschrijven aan kinderen tussen 10 en 12 jaar.

Andere voorzorgen

- Alle patiënten dienen hun dieet met een gelijkmatige spreiding van de inname van koolhydraten over de dag voort te zetten. Patiënten met overgewicht dienen hun energiebeperkte dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor diabetescontrole dienen regelmatig te worden uitgevoerd.
- Metforminehydrochloride als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie, maar voorzichtigheid is geboden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitiniden).

Glycofren bevat natrium

Dit middel bevat 94,14 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 4,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium in de voeding voor een volwassene.

Glycofren bevat isomalt

Dit middel bevat 370 mg isomalt per bruistablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Glycofren bevat sucrose

Dit middel bevat 2,09 mg sucrose per bruistablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Glycofren kan schadelijk zijn voor de tanden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

• *Alcohol*

Acute alcoholintoxicatie gaat gepaard met een verhoogd risico op lactaatacidose, voornamelijk in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

• *Gejodeerde contrastvloeistoffen*

Het gebruik van metforminehydrochloride moet worden stopgezet vóór het moment van de test en mag niet opnieuw worden opgestart tot ten minste 48 uur erna, en alleen nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en niet verder verslechterd is (zie rubriek 4.4).

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie ongunstig beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica, vooral lisdiuretica. Wanneer met dergelijke producten wordt gestart of wanneer ze worden gebruikt in combinatie met metformine, is een nauwlettende controle van de nierfunctie noodzakelijk.

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

Het is mogelijk dat de bloedglucosespiegel vaker moet worden gecontroleerd, vooral in het begin van de behandeling. Indien nodig dient de dosering van metformine te worden aangepast tijdens de behandeling met de respectieve geneesmiddelen en bij stopzetting ervan.

• *Diuretica, in het bijzonder lisdiuretica*

Ze kunnen het risico op lactatacidose verhogen omdat ze de nierfunctie kunnen verminderen.

- *Organische kationtransporters (OCT's)*

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

Gelijktijdige toediening van metformine met

- remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en de werkzaamheid van metformine verbeteren.
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de uitscheiding van metformine via de nieren verlagen en dus leiden tot een stijging van de metformineconcentratie in plasma.
- remmers van OCT1 en OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid en de uitscheiding van metformine via de nieren wijzigen.

Voorzichtigheid is daarom geboden, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met metformine, aangezien de metformineconcentratie in plasma kan stijgen. Indien nodig kan een dosisaanpassing van metformine worden overwogen, omdat OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen wijzigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of permanente diabetes) gaat gepaard met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen en perinatale sterfte.

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metforminehydrochloride bij zwangere vrouwen wijst niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. De resultaten van dieronderzoek wijzen niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Wanneer de patiënt zwanger wil worden en tijdens de zwangerschap, wordt aanbevolen dat diabetes niet wordt behandeld met metformine, maar dat insuline wordt gebruikt om de bloedglucosespiegels zo normaal mogelijk te houden, om het risico op misvormingen van de foetus te verlagen.

Borstvoeding

Metforminehydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, werden geen ongunstige effecten waargenomen. Omdat er slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar is, wordt borstvoeding tijdens behandeling met metforminehydrochloride echter niet aanbevolen. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding en het mogelijke risico op ongunstige effecten voor het kind in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannetjes- en wijfjesratten werd niet beïnvloed door metformine bij toediening in doses van 600 mg/kg/dag, wat ongeveer drie keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen is, gebaseerd op vergelijkingen qua lichaamsoppervlakte.

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

Metforminehydrochloride als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft daarom geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dienen echter te worden ingelicht over het risico op hypoglykemie wanneer metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten, insuline of meglitiniden).

4.8 Bijwerkingen

Tijdens het opstarten van de behandeling zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn en verlies van eetlust, wat in de meeste gevallen spontaan verdween. Om ze te voorkomen, wordt aanbevolen metformine in te nemen in 2 of 3 dagelijkse doses en om de doses geleidelijk op te voeren.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij behandeling met metformine. De frequenties zijn gedefinieerd als volgt: 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 $< 1/10.000$.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden:

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4).
- Afname van vitamine B12-absorptie met een afname van de serumspiegels tijdens langdurig gebruik van metformine. Er wordt aanbevolen om een dergelijke etiologie te overwegen als een patiënt megaloblastische anemie heeft.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Smaakstoornis

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Maagdarmstelselaandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn en verlies van eetlust. Deze ongewenste effecten treden het vaakst op tijdens het opstarten van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Om ze te voorkomen, wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen tijdens of na een maaltijd. Een langzame verhoging van de dosis kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- Geïsoleerde gevallen van afwijkingen bij leverfunctietests of hepatitis die verdwijnen bij stopzetting van het gebruik van metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- Huidreacties zoals erytheem, pruritis, urticaria.

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en postmarketing-gegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken bij een beperkte pediatrie populatie in de leeftijd van 10-16 jaar die gedurende 1 jaar werd behandeld, waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar qua aard en ernst met de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hypoglykemie is niet waargenomen met metforminehydrochloride in doses tot maximaal 85 g, maar lactaatacidose is in dergelijke omstandigheden wel opgetreden. Hoge overdosering van metforminehydrochloride of gelijktijdige risico's kunnen tot lactaatacidose leiden. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis worden behandeld. De effectiefste methode om lactaat en metforminehydrochloride te verwijderen is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucoseverlagende middelen. Biguaniden, ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

Metforminehydrochloride is een biguanide met antihyperglykemische effecten, en verlaagt zowel de basale als de postprandiale plasmagluconespiegel. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

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, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik
- vertraging van de glucoseabsorptie in de darmen.

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthase.

Metforminehydrochloride verhoogt de transportcapaciteit van alle tot nu toe bekende typen van membraan glucosetransporters (GLUT's).

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken ging het gebruik van metformine gepaard met een stabiel lichaamsgewicht of gering gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metforminehydrochloride gunstige effecten op de lipidenstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische middellange- en langetermijnonderzoeken: metforminehydrochloride verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

Klinische werkzaamheid

Het prospectieve gerandomiseerde onderzoek (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulering bij volwassen patiënten met type 2-diabetes vastgesteld.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metforminehydrochloride na niet-aanslaan van alleen een dieet heeft het volgende aangetoond:

- een significante afname van het absolute risico op aan diabetes gerelateerde complicaties in de metforminehydrochloridegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met alleen een dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde groepen met sulfonyleureumderivaten en insuline als monotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$
- een significante afname van het absolute risico op aan diabetes gerelateerde mortaliteit: metforminehydrochloride 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen een 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 een dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,011$), en vergeleken met de gecombineerde groepen met sulfonyleureumderivaten en insuline als monotherapie 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$)
- een significante afname van het absolute risico op een myocardinfarct: metforminehydrochloride 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Voor metforminehydrochloride gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonyleureumderivaat is geen voordeel met betrekking tot de klinische uitkomst aangetoond.

Bij type 1-diabetes is de combinatie van metforminehydrochloride en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinische voordeel van deze combinatie is niet formeel bevestigd.

Pediatrie patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte pediatrie populatie in de leeftijd van 10-16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, werd een respons op het gebied van de glykemische controle aangetoond die vergelijkbaar was met die bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een metforminehydrochloride tablet wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt in ongeveer 2,5 uur (T_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloride tablet van 500 mg of 850 mg is ongeveer 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de metforminehydrochloride-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metforminehydrochloride-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen doses en doseringsschema's van metforminehydrochloride worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt en deze zijn over het algemeen minder dan 1 microgram/ml. In gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen de maximale plasmaconcentraties van metforminehydrochloride (C_{max}) niet boven de 5 microgram/ml, zelfs bij maximale doses.

Citroensmaakstof in poeder (bevat: natuurlijke smaakstoffen in een concentratie van 20,0%, maltodextrine (mais) in een concentratie van 65,5%, gemodificeerd zetmeel E1450 (wasachtige mais) in een concentratie van 5,0%, suiker (sucrose) in een concentratie van 9,5%)

Citroenzuur kristallijn (E330)

Citroenzuurpoeder (E330)

Acesulfaam-K (E950)

Isomalt (E953)

Natriumcyclamaat (E952)

Glycine (E640)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

In het geval de bruistablet in tweeën wordt gedeeld, moet het resterende gedeelte, indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke kartonnen doos bevat 28 of 30 bruistabletten in Al/PE strips, samen met een patiëntenbijsluiters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifissia
Greece

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

RVG 125044

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST