

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Metformine HCl Accord 850 mg filmomhulde tabletten
Metformine HCl Accord 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

500 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine als basis.

850 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 662,9 mg metformine als basis.

1000 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 780 mg metformine als basis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

500 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'LA15' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Diameter: 11,0 mm tot 11,4 mm

850 mg:

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'L01' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Lengte: 17,8 mm tot 18,2 mm

Breedte: 8,0 mm tot 8,3 mm

1000 mg:

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukstreep op beide kanten, met aan één kant de opdruk 'LA' en '07' aan weerszijden van de breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lengte: 19,0 mm tot 19,4 mm

Breedte: 10,5 mm tot 10,8 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type-II-diabetes mellitus, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

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

Er is een afname van diabetische complicaties aangetoond bij volwassen type-II-diabetespatiënten met overgewicht die na een falend dieet behandeld worden met metformine 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 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 à 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd. 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.

Bij patiënten die een hoge dosis metforminehydrochloride (2 tot 3 gram per dag) krijgen, is het mogelijk om twee Metformine HCl Accord 500 mg filmomhulde tabletten te vervangen door één Metformine HCl Accord 1000 mg filmomhulde tablet.

De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g per dag verdeeld over 3 doses. Indien wordt overwogen over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: stop de toediening van het andere middel en start met metformine in de bovengenoemde dosering.

Combinatie met insuline

Metformine en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere bloedglucosespiegelcontrole. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 500 mg of 850 mg 2 of 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 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 (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 gecontraïndiceerd.

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformine HCl Accord kan worden gebruikt door kinderen vanaf 10 jaar en door adolescenten.
- De gebruikelijke aanvangsdosis is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags, gegeven tijdens of na de maaltijd.

De dosering moet na 10 tot 15 dagen op basis van de bloedsuikerspiegel worden aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2 g per dag verdeeld over 2 of 3 doses.

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).
- Precoma diabeticum.
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min).
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals: uitdroging, ernstige infectie, shock.
- Aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken (vooral acute ziekte of het verergeren van chronische ziekten), zoals: decompensatio cordis, ademhalingsstilstand, 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, 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 (>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 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

Patiënten met hartfalen lopen een hoger risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen mag metformine gebruikt worden, mits de hart- en nierfunctie regelmatig worden gemonitord.

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

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.

Chirurgische ingreep

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 zijn voordat een behandeling met metformine wordt ingesteld.

Er is geen effect waargenomen van metformine op de groei en puberteit tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken met een looptijd van een jaar, maar er zijn geen langetermijngegevens voorhanden over deze specifieke punten. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aanbevolen van het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metformine zijn behandeld, in het bijzonder kinderen voor de puberteit.

Kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud

In de gecontroleerde klinische onderzoeken onder kinderen en adolescenten waren slechts 15 proefpersonen tussen 10 en 12 jaar oud opgenomen. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilden van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van metformine aan kinderen tussen 10 en 12 jaar oud.

Andere voorzorgsmaatregelen

Alle patiënten dienen hun dieet voort te zetten, met een gelijkmatige verdeling van de koolhydraten over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energiebeperkte dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumonderzoeken ter controle van de diabetes moeten regelmatig worden verricht.

Metformine kan de vitamine B12-spiegel in het serum verlagen. Het risico van een lage vitamine B12-spiegel neemt toe met toenemende metformine-dosis, behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Bij een vermoeden van vitamine B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie) dient de vitamine B12-spiegel in het serum gecontroleerd te worden. Periodieke vitamine B12-controle kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. De behandeling met metformine dient voortgezet te worden zolang die verdragen wordt en niet gecontra-indiceerd is en er passende correctieve behandeling voor vitamine B12-deficiëntie in overeenstemming met huidige klinische richtlijnen wordt gegeven.

Metformine als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie, maar voorzorg is geboden wanneer metformine wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitiniden).

Hulpstoffen

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

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.

Joodhoudende contrastmiddelen

Metformine moet gestaakt 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 4.4.

Combinaties die voorzorgen bij 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 een intrinsieke hyperglycemische activiteit zoals glucocorticoïden (systemische en lokale toediening) en sympathicomimetica

Het kan vooral in het begin van behandeling nodig zijn om de suikerspiegel vaker te meten. Pas, indien noodzakelijk, de metformine dosering tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het respectievelijke geneesmiddel aan.

Organische kationtransporters (OCT)

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

Gelijktijdige toediening van metformine met

- remmers van OCT1 (zoals verapamil) kunnen de werkzaamheid van metformine verminderen.
- inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kunnen de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verbeteren.
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kunnen de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kunnen 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

Niet onder controle gebrachte hyperglykemie in de fase rond de conceptie en tijdens de zwangerschap is in verband gebracht met verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, verlies van zwangerschap, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en perinatale mortaliteit. Het is belangrijk om de bloedglucosespiegel gedurende de zwangerschap zo dicht mogelijk bij normaal te houden om het risico op schadelijke uitkomsten in verband met hyperglykemie voor de moeder en haar kind te verlagen.

Metformine passeert de placenta in gehalten die even hoog kunnen zijn als de concentraties bij de moeder.

Uit een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootstellingsuitkomsten) uit een register-cohortonderzoek en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische onderzoeken en registers) blijkt geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of foeto-/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de fase rond de conceptie en/of tijdens de zwangerschap.

Er is beperkt en niet-overtuigend bewijs voor het effect van metformine op de gewichtsuitkomst op lange termijn van kinderen die in utero blootgesteld werden. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot de leeftijd van 4 jaar bij kinderen die tijdens de zwangerschap blootgesteld werden, hoewel de gegevens over uitkomsten op lange termijn beperkt zijn.

Indien klinisch noodzakelijk kan het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap en in de fase rond de conceptie overwogen worden als een aanvulling op of een alternatief voor insuline.

Borstvoeding

Metformine gaat over in de moedermelk. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding kregen. Aangezien er echter slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is borstvoeding niet aanbevolen tijdens de metforminebehandeling. Een beslissing over al dan niet stopzetten van de borstvoeding moet genomen worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding en het mogelijke risico op bijwerkingen voor het kind.

Vruchtbaarheid

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 dosis voor mensen op basis van vergelijkingen van de lichaamsoppervlakte.

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.

Als metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, meglitinides), moet de patiënt echter worden gewaarschuwd voor 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 zich voordoen tijdens de behandeling met 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 ($< 1/10.000$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Vitamine B12 verlaagd / vitamine B12-deficiëntie (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Lactatacidose (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Smaakstoornissen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Maagdarmsstelselaandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen, tijdens of na de maaltijd. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Incidentele meldingen van afwijkende leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van het gebruik van metformine.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en postmarketing gegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken van een beperkte pediatrie populatie van 10-16 jaar die gedurende 1 jaar was behandeld, waren de gerapporteerde bijwerkingen hetzelfde in aard en ernst als die gerapporteerd bij volwassen patiënten.

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

Zelfs bij doseringen tot 85 g metforminehydrochloride is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel melkzuuracidose voordeed. Een hoge overdosering of gelijktijdige risico's kunnen leiden tot melkzuuracidose. Melkzuuracidose is een medisch spoedgeval 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 geneesmiddelen. Biguaniden, ATC-code: A10BA02.

Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met antihyperglycemische effecten op zowel de basale als postprandiale hyperglykemie. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine vermindert de basale hyperinsulinemie en verlaagt in combinatie met insuline de insulinebehoefte.

Metformine oefent zijn antihyperglycemische effect uit via meerdere mechanismen:

- Metformine vermindert de glucoseproductie in de lever.
- Metformine vergemakkelijkt de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik, deels door de werking van insuline te verhogen.
- Metformine verandert de omzetting van glucose in de darm: opname uit de circulatie wordt verhoogd en de absorptie uit voedsel wordt verminderd. Bijkomende mechanismen die aan de darm worden toegeschreven zijn een toename in de afgifte van glucagonachtig peptide 1 (GLP-1) en een afname van de galzuurresorptie. Metformine verandert het microbioom van de darm.

Metformine kan het lipidenprofiel bij personen met hyperlipidemie verbeteren.

In klinische onderzoeken werd het gebruik van metformine in verband gebracht met een stabiel lichaamsgewicht of een matig gewichtsverlies.

Metformine is een activator van adenosinemonofosfaat-proteïnekinase (AMPK) en verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraan glucose-transporters (GLUT's).

Klinische werkzaamheid

De prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het gunstige effect op de lange termijn van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassen type-II-diabetespatiënten aangetoond.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, toonde:

- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$ en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$.
- een significante afname van het absolute risico op 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 op 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 sulfonylureumderivaten en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$)

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

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

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde klinische onderzoeken van een beperkte pediatrische populatie van 10-16 jaar oud met type-II-diabetes die gedurende 1 jaar was behandeld, toonden een gelijke respons op het gebied van glycemische regulering als gezien bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na oraal gebruik is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van metformine-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen doseringen en doseringsschema's van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt. Ze zijn over het algemeen minder dan 1 microgram/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet boven de 5 $\mu\text{g/ml}$, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na orale toediening van een dosis van een 850 mg tablet werd een afname van de piekplasmaconcentratie met 40% geconstateerd, een vermindering van 25% van de AUC ('area under the curve') en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

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. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen (V_d) 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 $> 400 \text{ ml/min}$, 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, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

Kenmerken in specifieke groepen van patiënten

Nierinsufficiëntie

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/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Onderzoek met enkele dosis: Na enkele doses metforminehydrochloride 500 mg toonden pediatrische patiënten een gelijksoortig farmacokinetisch profiel als dat waargenomen bij volwassenen.

Onderzoek met meerdere doses: De gegevens zijn beperkt tot één onderzoek: Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten namen de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de systemische blootstelling (AUC_{0-t}) af met respectievelijk circa 33% en 40%, vergeleken met diabetische volwassenen die 14 dagen lang tweemaal daags herhaalde doses van 500 mg ontvingen. Aangezien de dosis individueel getitreerd wordt op basis van glycemische regulering, is dit van beperkt klinisch belang.

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 en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Povidon
Croscarmellose natrium
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Opadry wit, hetgeen bevat:
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 500 mg:

Blisterverpakking:

Doorzichtige PVC-Alu blister met 7, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 300 of 400 tabletten.

HDPE-fles:

Witte, opake HDPE-fles met witte, opake, moeilijk voor kinderen te openen, polypropyleen dop met een wattenprop en een induction seal, in verpakkingen met 90, 100, 300, 400, 1000 tabletten.

Voor 850 mg:

Blisterverpakking:

Doorzichtige PVC-Alu blister met 7, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 of 200 tabletten.

HDPE-fles:

Witte, opake HDPE-fles met witte, opake, moeilijk voor kinderen te openen, polypropyleen dop met een wattenprop en een induction seal, in verpakkingen met 90, 100, 200 tabletten.

Voor 1000 mg:

Blisterverpakking:

Doorzichtige PVC-Alu blister met 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180 of 200 tabletten.

HDPE-fles:

Witte, opake HDPE-fles met witte, opake, moeilijk voor kinderen te openen, polypropyleen dop met een wattenprop en een induction seal, in verpakkingen met 60, 100, 200, 1000 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Metformine HCl Accord 500 mg filmomhulde tabletten: RVG 126898

Metformine HCl Accord 850 mg filmomhulde tabletten: RVG 126899

Metformine HCl Accord 1000 mg filmomhulde tabletten: RVG 126900

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1: 16 augustus 2023