

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Activase 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine als base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met schuine randen, met 'M5' op één zijde en een diameter van ongeveer 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

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

Er is een vermindering van diabetescomplicaties aangetoond bij volwassen type 2 diabetespatiënten met overgewicht die, na het falen van een 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 startdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden op basis van bloedglucosespiegelmetingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

De maximale 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 hierboven aangegeven dosering.

Combinatie met insuline

Metformine en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere bloedglucosespiegelcontrole. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke startdosering van

500 mg of 850 mg 2 of 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van bloedglucosespiegelbepalingen 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	3.000 mg	Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.
45-59	2.000 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	1.000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformine kan gebruikt worden bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden op basis van bloedglucosespiegelbepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximale aanbevolen dosis 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 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, ademstilstand, 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 cardiorespiratoire 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 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 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 vermoede 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.

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 geërfd 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.

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 aandoeningen 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 regelmatige opvolging van de hart- en nierfunctie.

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

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende 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.

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale

voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Pediatrische patiënten

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

Tijdens één jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken is geen effect van metformine waargenomen op de groei en de puberteit. Er zijn echter geen langetermijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aangeraden van het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metformine behandeld worden, in het bijzonder bij kinderen die nog niet in de puberteit zijn.

Kinderen tussen 10 en 12 jaar

Slechts 15 proefpersonen tussen 10 en 12 jaar werden geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilt van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, wordt toch bijzondere voorzichtigheid aanbevolen wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen tussen 10 en 12 jaar.

Andere voorzorgsmaatregelen

Alle patiënten dienen hun dieet met gelijkmatige verdeling van de koolhydrateninname gedurende de dag voort te zetten. Patiënten met overgewicht dienen door te gaan met hun caloriearm dieet.

De gebruikelijke laboratoriumtesten voor diabetescontrole moeten regelmatig worden uitgevoerd.

Metformine kan de vitamine B12-spiegels in het serum verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe bij een hogere dosis metformine, een langere behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine-B12-deficiëntie veroorzaken. Bij een vermoede vitamine-B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie) dienen de vitamine B12-spiegels in het serum te worden gemonitord. Regelmatige controle van de vitamine B12-spiegel kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine-B12-deficiëntie. De behandeling met metformine dient te worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is en er een geschikte corrigerende behandeling voor vitamine-B12-deficiëntie wordt gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, maar voorzichtigheid is geboden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonyleureumderivaten of meglitiniden).

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.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

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 een intrinsieke hyperglykemische activiteit (bijv. glucocorticoiden (systemische en lokale toedieningsweg) en sympathicomimetica)

Het kan vooral in het begin van de behandeling nodig zijn om de bloedglucosespiegel vaker te meten. Pas, indien noodzakelijk, de metforminedosering tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het betreffende geneesmiddel aan.

Organische kationtransporteiwitten (OCT)

Metformine is een substraat van de beide transporteiwitten 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 werkzaamheid van metformine verbeteren.
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid van metformine en de eliminatie ervan via de nieren verminderen.

Voorzichtigheid is daarom vooral geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend met metformine, omdat dit de plasmaconcentratie van metformine kan verhogen. Zo nodig kan een dosisaanpassing van metformine overwogen worden, omdat OCT-remmers/-inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde hyperglykemie in de fase rond de conceptie en tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een hoger risico op congenitale afwijkingen, verlies van zwangerschap, zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en perinatale mortaliteit. Het is belangrijk om tijdens de zwangerschap de bloedglucosespiegel zo dicht mogelijk bij de normale waarden te houden, om het risico op aan hyperglykemie gerelateerde nadelige gevolgen voor de moeder en haar kind te verlagen.

Metformine dringt door de placenta in concentraties die net zo hoog kunnen zijn als de concentraties bij de moeder.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 resultaten van blootstellingen) uit een registergebaseerde cohortstudie en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinisch onderzoek en registers) duiden erop dat er geen hoger risico is op congenitale afwijkingen noch op foeto-/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de fase rond de conceptie en/of tijdens de zwangerschap.

Er zijn beperkte en niet-overtuigende gegevens over een effect op lange termijn van metformine op het gewicht bij kinderen blootgesteld *in utero*. Metformine lijkt geen effect te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot 4 jaar bij kinderen die werden blootgesteld tijdens de zwangerschap, hoewel de gegevens op lange termijn beperkt zijn.

Indien klinisch vereist, kan het gebruik van metformine overwogen worden tijdens de zwangerschap en in de fase rond de conceptie als toevoeging aan of alternatief voor insuline.

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aangezien er echter slechts beperkte gegevens

beschikbaar zijn, wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de metforminebehandeling. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding en het mogelijke risico op bijwerkingen voor het kind in overweging moeten worden genomen.

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 dagelijkse 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 leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Indien metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten, insuline of meglitiniden), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor het risico op 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 doses langzaam op te bouwen.

Tijdens behandeling met metformine kunnen de volgende bijwerkingen optreden. 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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:

- Vitamine B12-spiegel verlaging/ vitamine-B12-deficiëntie (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden:

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Smaakstoornis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Gastro-intestinale aandoeningen zoals nausea, braken, diarree, buikpijn en verminderde 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 tijdens of na de maaltijd in te nemen. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- Geïsoleerde meldingen van afwijkingen in leverfunctietests of hepatitis die verdwijnen na het beëindigen van de behandeling met metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken met een beperkte pediatrische populatie in de leeftijd van 10-16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, waren de gemelde bijwerkingen wat betreft de aard en de ernst vergelijkbaar met de gemelde bijwerkingen bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze 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 doses tot 85 g metforminehydrochloride is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordoet. Een hoge overdosering van metformine of gelijktijdige risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, biguaniden; ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

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

Metformine vermindert basale hyperinsulinemie, en in combinatie met insuline vermindert het de behoefte aan insuline.

Metformine oefent zijn bloedglucoseverlagende effect uit via meerdere mechanismen:

Metformine vermindert de productie van glucose in de lever.

Metformine verbetert de perifere glucoseopname en het glucosegebruik, deels door de werking van insuline te doen toenemen.

Metformine verandert de glucoseverwerking in het darmkanaal: de opname vanuit de bloedsomloop wordt verbeterd en de absorptie uit voedsel wordt verminderd.

Bijkomende mechanismen die worden toegeschreven aan het darmkanaal zijn een toename van de afgifte van glucagon-achtig peptide 1 (GLP-1) en een afname van de resorptie van galzuur. Metformine verandert het darmmicrobioom.

Metformine kan het lipidenprofiel bij personen met hyperlipidemie verbeteren.

In klinische onderzoeken werd het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of bescheiden gewichtsverlies.

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

Klinische werkzaamheid

Het prospectieve, gerandomiseerde onderzoek (UKPDS) heeft het langetermijnsvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassenen met type 2 diabetes aangetoond.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen een dieet liet zien:

- een significante afname van het absolute risico op elke diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinenomotherapiegroep (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$;
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,011$), en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinenomotherapiegroep 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico op myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Het voordeel wat betreft klinische uitkomsten is niet aangetoond voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonylureumderivaat.

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

Pediatrische patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij een beperkte pediatrische populatie in de leeftijd van 10-16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, werd een gelijke mate van glykemische controle aangetoond als bij volwassenen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis van een metforminehydrochloride tablet, wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt na ongeveer 2,5 uur (T_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van metforminehydrochloride na toediening van een 500 mg of 850 mg tablet 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 absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van de absorptie van metformine niet lineair is.

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

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na orale toediening van een 850 mg tablet werd een afname van de piekplasmaconcentratie van 40% geconstateerd, een vermindering van 25% van de AUC (*area under the curve*) en een verlenging van 35 minuten van de tijd 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 lijken een secundair distributieruimte. Het gemiddelde distributievolume (V_d) ligt tussen 63-276 l.

Metabolisme

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

Eliminatie

De renale klaring van metformine is >400 ml/min, dit geeft aan 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 nierfunctiestoornis is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring; zo wordt 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 aan de klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Onderzoek met enkelvoudige doses: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride vertoonden pediatrische patiënten een farmacokinetisch profiel dat vergelijkbaar is met dat van gezonde volwassenen.

Onderzoek met meervoudige doses: de gegevens zijn beperkt tot één onderzoek. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten, werden de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC_{0-t}) verminderd met respectievelijk ongeveer 33% en 40%, vergeleken met volwassenen met diabetes die gedurende 14 dagen herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags ontvingen. Aangezien de dosis individueel getitreerd wordt op basis van de glykemische controle, heeft dit beperkte klinische relevantie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische 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, carcinogene potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Magnesiumstearaat

Povidon K30

Filmomhulling

Hypromellose 2910

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakking, verpakt in een kartonnen omdoos, met daarin 1, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 105, 112, 180, 210, 250, 330 of 500 filmomhulde tabletten.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Activase Pharmaceuticals Limited

11 Boumpoulinas

1060 Nicosia

Cyprus

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 133125 Metformine HCl Activase 500 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST