

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Sandoz 1000 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ovale, biconvexe tablet, met een breukgleuf, een imprint "M 1G" aan 1 zijde van de breukstreep en de andere zijde vlak. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Afmeting: ongeveer 19 mm x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type-2-diabetes, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedsuikerspiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

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

Er is een vermindering van complicaties van diabetes aangetoond bij type-2-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

Een dosering van 850 mg of een dosering van 500 mg is niet mogelijk met Metformine HCl Sandoz 1000 mg. Er zijn andere doses beschikbaar die kunnen worden gebruikt voor een dosering van 850 mg en voor een dosering van 500 mg.

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

Monotherapie of in 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 verdraagbaarheid verbeteren.

Bij patiënten die een hoge dosering metforminehydrochloride krijgen (2 tot 3 gram per dag), is het mogelijk om 2 tabletten Metformine HCl Sandoz 500 mg te vervangen door 1 tablet Metformine HCl Sandoz 1000 mg.

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, moet de toediening van het andere middel gestopt worden en metformine gestart in de bovengenoemde dosering.

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 doses)	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.
30-44	1000 mg	De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Combinatie met insuline

Metformine en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere regulering van de bloedglucosespiegel. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 à 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosis op basis van de bloedglucosespiegel wordt aangepast.

Ouderen

Vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij oudere personen dient de dosis van metforminehydrochloride aan de nierfunctie te worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is daarom noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Monotherapie of in combinatie met insuline

Metformine HCl Sandoz 1000 mg kan worden gebruikt bij kinderen van 10 jaar en ouder en adolescenten.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal 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 verdraagbaarheid 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) (zie rubriek 4.4).
- Acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
 - dehydratie
 - ernstige infectie
 - shock
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (vooral acute aandoeningen of verergering van chronische aandoeningen), zoals:
 - hartfalen
 - pulmonaire insufficiëntie
 - recent hartinfarct
 - 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 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 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.

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.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is 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

Patiënten met hartfalen hebben meer risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen kan metformine worden gebruikt als er regelmatige controle van de hart- en nierfunctie plaatsvindt. Bij patiënten met acuut en onstabiel hartfalen is metformine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Pediatrische patiënten

Voordat de behandeling met metformine gestart wordt, moet de diagnose type-2-diabetes bevestigd worden.

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek dat 1 jaar duurde, is geen effect van metformine op groei en puberteit gevonden, maar langetermijngegevens over deze zaken zijn niet beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up van deze parameters aanbevolen bij kinderen die met metformine behandeld worden, in het bijzonder bij prepuberale kinderen.

Kinderen tussen de 10 en 12 jaar

De gecontroleerde klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten omvatten slechts 15 kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilt van die bij oudere kinderen en adolescenten, wordt bijzondere voorzichtigheid aanbevolen wanneer metformine wordt voorgeschreven aan kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Patiënten dienen door te gaan met hun dieet, met een regelmatige verdeling van de inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energiebeperkte dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtesten voor controle van de diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine kan de vitamine B12 serumspiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe met toenemende metforminedosering, 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), dienen vitamine B12-serumspiegels te worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is. Een passende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

- Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, men moet echter oppassen als het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijvoorbeeld 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.

Joodhoudende contrastmiddelen

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

Combinaties die 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 worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglykemische activiteit (zoals glucocorticosteroiden (systemisch en lokaal toegediend) en sympaticomimetica).

Het vaker controleren van de bloedglucosespiegel kan nodig zijn, vooral aan het begin van de behandeling. Pas indien nodig de dosis van metformine aan tijdens de behandeling met het desbetreffende middel en na het staken van de behandeling.

Organische kationtransporters (OCT)

Metformine is een substraat van zowel OCT1- en OCT2-transporters.

Gelijktijdig gebruik van metformine met

- OCT1-remmers (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- OCT1-inductoren (zoals rifampicine) kan gastro-intestinale opname en werkzaamheid verhogen.
- OCT2-remmers (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) kan de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de metformine plasmaconcentratie.
- Remmers van OCT1 en OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) zouden de werkzaamheid en de renale eliminatie van metformine kunnen veranderen.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer deze geneesmiddelen samen met metformine worden toegediend, omdat de metformine

plasmaconcentratie zou kunnen toenemen. Indien nodig zou een dosisaanpassing overwogen kunnen worden, aangezien OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine zouden kunnen veranderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of chronische diabetes) gaat gepaard met een verhoogd risico op congenitale 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 verminderen. Metformine passeert de placenta in gehalten die even hoog kunnen zijn als de concentraties bij de moeder.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootstellingsuitkomsten) uit een register-cohortonderzoek en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische onderzoeken en registers) duiden niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of foetale/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.

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

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

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in moedermelk. Er werden geen bijwerkingen gezien bij pasgeborenen die borstvoeding kregen. Maar omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn wordt niet geadviseerd borstvoeding te geven tijdens de behandeling met metformine. Een beslissing om de borstvoeding te stoppen, moet worden gemaakt op basis van de voordelen van de borstvoeding en de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

De fertiliteit van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine wanneer deze werd toegediend in doses tot 600 mg/kg/dag. Dit is ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagelijkse humane dosis op basis van lichaamsoppervlakte vergelijkingen.

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 of het vermogen om machines te bedienen. Indien metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten, insuline, meglitiniden), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

Aan het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen verdwenen meestal vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt geadviseerd om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses te nemen en om de dosering geleidelijk te verhogen.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens behandeling met metformine. De frequenties zijn 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: $< 1/10.000$; niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Orgaansysteem	Frequentie	Beschrijving
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze treden meestal op aan het begin van de behandeling, en ze verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metforminehydrochloride in 2 of 3 dagelijkse doses tijdens of na de maaltijd te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	• vitamine B12-afname/-tekort (zie rubriek 4.4)
	zeer zelden	• lactaatacidose (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	smaakstoornis
Lever- en galaandoeningen	zeer zelden	afwijkingen bij leverfunctieonderzoek of hepatitis die verdwijnt na staken van de behandeling
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer zelden	huidreacties zoals erytheem, pruritus en urticaria

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en in gecontroleerde klinische studies van 1 jaar bij een beperkt aantal kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10-16 jaar, werden bijwerkingen gemeld die qua profiel en ernst overeen kwamen met die 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 doseringen tot 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordeed. Een hoge overdosering of gelijktijdige risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode om lactaat en metformine uit het lichaam te verwijderen is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: orale antidiabetica, biguaniden.
ATC-code: A10BA02.

Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmagluucose. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine vermindert basale hyperinsulinemie en, in combinatie met insuline, verlaagt het de insulinebehoefte. De antihyperglykemische werking van metformine is het gevolg van meerdere mechanismen.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- vermindering van de productie van glucose 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;
- verandering van het intestinaal glucose-turnover: glucoseopname uit het bloed wordt verhoogd en de absorptie uit voedsel wordt verminderd. Andere mechanismen gerelateerd aan het maag-darmkanaal zijn een verhoging van de afgifte van glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) en een vermindering van de resorptie van galzuur. Metformine heeft een effect op de darmflora.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine activeert adenosinemonofosfaat-geactiveerde eiwitkinase (AMPK) en verhoogt de transportcapaciteit van alle nu bekende typen van membraan glucosetransporteurs (GLUT).

Farmacodynamische effecten

In klinische studies ging het gebruik van metformine gepaard met een stabiel lichaamsgewicht of matig gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de lipidenstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

Klinische werkzaamheid

De prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) studie heeft het gunstige effect op de lange termijn van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassenen met type-2-diabetes aangetoond.

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

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

Bij metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten is geen gunstig effect op het klinische resultaat aangetoond.

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

Pediatrische patiënten

Gecontroleerd klinisch onderzoek bij een beperkte pediatrie populatie van 10 tot 16 jaar oud die gedurende 1 jaar behandeld werd, toonde een reactie van de bloedglucosewaarden overeenkomend met die bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening heeft metformine een T_{max} van 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na toediening van een tablet van 500 mg of 850 mg is bij gezonde personen ongeveer 50-60%. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de absorptie van metformine niet lineair is.

Bij de aanbevolen doseringen en doseringsschema's worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 $\mu\text{g/ml}$. Bij gecontroleerde klinische testen kwamen de geobserveerde 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 toediening van een dosis van 850 mg metforminehydrochloride werd een 40% lagere piekconcentratie in plasma waargenomen, een afname van 25% van de AUC ('area under the curve') en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie in plasma. De klinische betekenis hiervan 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 erythrocyten lijken een secundair distributiedeel. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) ligt tussen 63 en 276 l.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboolt geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is >400 ml/min; dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie vermindert de renale klaring

evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, wat leidt tot verhoogde metforminewaarden in het plasma.

Specifieke patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

De beschikbare gegevens bij personen met een matige nierinsufficiëntie zijn beperkt en er kan geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Een dosisaanpassing moet daarom worden gedaan na overweging van de klinische werkzaamheid/tolerantie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Onderzoek met enkelvoudige dosis: Na enkelvoudige dosis metforminehydrochloride 500 mg vertoonden pediatrische patiënten een farmacokinetisch profiel dat overeenkwam met dat gezien bij gezonde volwassenen.

Onderzoek met meervoudige doses: Er zijn slechts gegevens uit één onderzoek. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten waren de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC_{0-t}) met resp. 33% en 40% verlaagd in vergelijking met volwassenen met diabetes die 14 dagen lang herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags kregen. Omdat de dosering individueel getitreerd wordt op basis van de bloedglucoseregulatie, is het klinische belang hiervan beperkt.

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, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon K90
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 4000
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

Filmomhulde tabletten verpakt in PVC /aluminium blisters.

De verpakkingen bevatten 20, 30, 60, 90, 120, 180 en 300 filmomhulde tabletten.

Tablettencontainer:

Filmomhulde tabletten verpakt in een HDPE-tablettencontainer met LDPE-dop of met PP-doppen en droogmiddel.

De verpakkingen bevatten 100 en 200 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 30293

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2004

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 26 maart 2025