

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Teva 500 mg, filmomhulde tabletten.
Metformine HCl Teva 850 mg, filmomhulde tabletten.
Metformine HCl Teva 1000 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metformine HCl Teva 500 mg bevat 500 mg metforminehydrochloride per tablet
Metformine HCl Teva 850 mg bevat 850 mg metforminehydrochloride per tablet
Metformine HCl Teva 1000 mg bevat 1000 mg metforminehydrochloride per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Metformine HCl Teva 500 mg: witte tot geelwitte, filmomhulde, ovale tabletten, met aan de ene zijde de opdruk "93" en aan de andere zijde de opdruk "48".

Metformine HCl Teva 850 mg: witte tot geelwitte, filmomhulde, ovale tabletten, met aan de ene zijde de opdruk "93" en aan de andere zijde de opdruk "49".

Metformine HCl Teva 1000 mg: De tabletten zijn wit tot nagenoeg wit, ovaal en hebben een breukstreep aan beide zijden. Ze zijn voorzien van de volgende inscripties: "9" en "3" aan één zijde en "14" en "72" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van type-II-diabetes, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedsuikerspiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd. Bij volwassenen kan Metformine HCl Teva 1000 mg als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine HCl Teva 1000 mg als monotherapie of in combinatie met insuline gebruikt worden.

Er is een vermindering van complicaties aangetoond bij volwassen type-II-diabetespatiënten met overgewicht die na een falend dieet behandeld worden met metformine als eerstelijns-therapie (zie

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 2

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 gemiddelde aanvangsdosering is 1 tablet die 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride bevat, 2 à 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd. De dosis zonodig verhogen en Metformine HCl Teva 1000 mg voorschrijven. De dosering wordt na 10 tot 15 dagen op basis van de bloedsuikerspiegel aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastrointestinale tolerantie verbeteren.
De maximaal aanbevolen dosering metformine is 3 g per dag.
- 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. Metformine wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 1 tablet die 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride bevat 2 à 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosespiegel wordt aangepast.

In het algemeen zal het nodig zijn dat Metformine HCl Teva 1000 mg voor langere tijd gebruikt wordt.

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.

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 3

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 gecontra-indiceerd.

Kinderen adolescenten

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformine HCl Teva 1000 mg kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden aan de hand van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metformine is 2 g per dag, in twee of drie giften.

Kinderen tot 10 jaar

Vanwege gebrek aan gegevens dient Metformine HCl Teva niet te worden toegepast bij kinderen tot 10 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min)
- Acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals
 - dehydratie
 - ernstige infectie
 - shock
- Acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken
 - hartfalen of pulmonaire insufficiëntie
 - recent hartinfarct
 - shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 4

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 (5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaker voor en is deze asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarin kans op een vermindering van de nierfunctie bestaat, bijvoorbeeld aan het begin van een antihypertensieve behandeling, een behandeling met diuretica of bij aanvang van een behandeling met NSAID's.

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 ingrepen

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.

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 5

Andere voorzorgsmaatregelen

- Patiënten dienen door te gaan met hun dieet met een regelmatige verdeling van inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearm dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, men moet echter oppassen wanneer metformine wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonyleureumderivaten of meglitiniden).

Kinderen en adolescenten

De diagnose van type-II-diabetes dient bevestigd te worden alvorens de behandeling met metformine wordt opgestart.

Er is geen effect waargenomen op de groei en de puberteit tijdens gecontroleerde klinische studies gedurende een jaar, maar er zijn geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow up aangeraden naar het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metformine behandeld worden, met name bij kinderen die nog niet in de puberteit zijn.

Kinderen tussen 10 en 12 jaar

Slechts 15 kinderen tussen 10 en 12 jaar werden geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische studie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij kinderen tussen 10 en 12 jaar niet verschilt van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen, wordt bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar.

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.

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen.

Joodhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen lijden, wat kan resulteren in een accumulatie van metformine en een risico van lactaatacidose.

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

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 6

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 hyperglykemische activiteit zoals glucocorticosteroiden (systemisch 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 dosering van het metformine tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel aan.

ACE-remmers kunnen de bloedglucosewaarden verlagen. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van het antidiabeticum tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel aan.

Diuretica, vooral lisdiuretica, kunnen het risico op melkzuuracidose verhogen omdat ze de nierfunctie kunnen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (door de zwangerschap of chronisch) gaat gepaard met een hoger risico op congenitale afwijkingen en perinatale mortaliteit.

Een beperkt aantal gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen wijst niet op een toegenomen risico op geboortefwijkingen. Uit dieronderzoek is geen schadelijk effect gebleken tijdens de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Indien de patiënte van plan is zwanger te worden en ook gedurende de zwangerschap dient de diabetes niet met metformine maar met insuline te worden behandeld om de bloedsuikerspiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico van misvorming van de foetus door abnormale bloedglucosewaarden te verminderen.

Borstvoeding

Bij de mens wordt metformine uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. 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 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.

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 7

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

Metformine HCl Teva als monotherapie leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op het vermogen voertuigen te besturen en machines te bedienen.

Indien metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, repaglinide, meglitinides), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen tijdens de behandeling met metformine. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

*Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$), *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Ze*er zelden: lactaatacidose (zie rubriek 4.4), een afname van de vitamine B12 resorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Aanbevolen wordt om deze etiologie in overweging te nemen bij een patiënt met megaloblastaire anemie.

Zenuwstelselaandoeningen

*Va*ak: smaakstoornis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

*Ze*er vaak: maagdarmsstelselaandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal in het begin van de behandeling voor en ze verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doseringen tijdens of na de maaltijd te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

*Ze*er zelden: incidentele meldingen van afwijkende leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van het gebruik van metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Ze*er zelden: huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Onderzoeken

Niet bekend: abnormale leverfunctie waarden.

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 8

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte pediatrie populatie in de leeftijd van 10 tot 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

Zelfs bij doseringen tot 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordoet. Een hoge overdosering of aanwezigheid van een geassocieerd risico kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. Het meest effectief is hemodialyse van lactaat en metformine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : orale bloedglucoseverlagende middelen, biguaniden
ATC-code: A10BA02.

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

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
- vertraging van de resorptie van glucose in de darmen.

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

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 9

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, 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 triglyceridespiegels.

Klinische werkzaamheid

Een prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) studie heeft het lange-termijnvoordeel van intensieve bloedplasmaregulatie bij type-II-diabetes aangetoond.

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

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

Voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten is het klinisch voordeel niet aangetoond.

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

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 tabletten van 500 mg of 850 mg is ongeveer 50 à 60 % bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%.

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

Bij de gebruikelijke dosering en doseringsschema van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 mcg/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de geobserveerde maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet boven de 4 mcg/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 werd een afname van de piekconcentratie met 40 %

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 10

geconstateerd, een vermindering van 25 % van de AUC (area under the curve) en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Verdeling

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 distributiecompartiment. De gemiddelde Vd ligt tussen 63-276 l.

Metabolisme

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

Uitscheiding

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 is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit preklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeenpotentieel, reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon (E1201), colloidaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E572), methylhydroxypropylcellulose (E464), titaandioxide (E171), macrogol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 11

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al-blisters
Potten (HDPE)
Zak (LDPE/LLDPE)

Metformine HCl Teva 500 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 of 500 filmomhulde tabletten, in potten à 500 filmomhulde tabletten, in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in een apotheekverpakking (zak) à 25000 tabletten.

Metformine HCl Teva 850 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 of 500 filmomhulde tabletten, in potten à 250 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Metformine HCl Teva 1000 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 30, 60, 90, 100 of 120 filmomhulde tabletten, in potten à 250 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 10500, filmomhulde tabletten 500 mg.
RVG 26048, filmomhulde tabletten 850 mg.
RVG 30827, filmomhulde tabletten 1000 mg.

METFORMINE HCl TEVA 500 - 850 - 1000 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 4 januari 2018
Bladzijde : 12

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

RVG 10500:

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 1983

Datum van laatste verlenging: 17 oktober 2013

RVG 26048:

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2001

Datum van laatste verlenging: 16 juli 2016

RVG 30827:

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2005

Datum van laatste verlenging: 29 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.5 en 6.5: 6 juli 2017

0118.6v.EV