

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GLUCOPHAGE 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 390 mg metforminebase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, convexe filmomhulde tabletten met een diameter van 12 mm en een hoogte van 5 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 dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

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

Er is een vermindering van complicaties 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 bloedglucosespiegelbepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

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 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	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

- Glucophage 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 maximaal 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 één 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, 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 regelmatige opvolging van de hart- en nierfunctie.

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.

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 studies zijn geen effecten waargenomen op de groei en de puberteit. Er zijn echter geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aangeraden van het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metforminehydrochloride behandeld worden, in het bijzonder 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 studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij deze kinderen niet verschilde van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen en adolescenten, wordt toch bijzondere voorzichtigheid aangeraden 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 alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, maar men dient op te passen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten 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 lactatacidose, 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 speciale voorzorgsmaatregelen vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactatacidose 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 (bv. glucocorticoiden (systemisch en lokaal toegediend) 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 betreffende 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) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- met inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verbeteren.
- met remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie van metformine via de nieren vermindern en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- met 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 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

Ongecontroleerde hyperglykemie in de fase rond de conceptie en tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een hoger risico op congenitale afwijkingen, zwangerschapsafbrekingen, zwangerschap-geïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en perinatale mortaliteit. Het is belangrijk om tijdens de zwangerschap de suikerspiegel 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 zo hoog kunnen zijn als de concentraties bij de moeder.

Een grote hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen (meer dan 1000 resultaten van blootstellingen) uit een registergebaseerde cohortstudie en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinisch onderzoek, en registers) wijzen 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 menselijke 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. Er moet beslist worden over de stopzetting van borstvoeding, 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 600mg/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 (bv. sulfonylureumderivaten, insuline of meglitinides), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een 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 optreden bij 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: $< 1/10.000$.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4).
- Verminderde vitamine B12-absorptie met daling in de serumconcentratie tijdens langdurig gebruik van metformine. Het is aanbevolen om rekening te houden met een dergelijke etiologie als een patiënt megaloblastische anemie vertoont.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

- Smaakverstoring.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak

- Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verminderde eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het begin van de behandeling 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 dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Gal- en galwegaandoeningen

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 studies met 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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL
Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxembourg/Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de
Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Zelfs bij doseringen tot 85 g metforminehydrochloride is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordeed. 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 haemodialyse.

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 plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse.
- in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik.
- en vertraging van de glucoseresorptie in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle tot nu toe bekende typen van membraan glucose-transporters (GLUT's).

Farmacodynamische effecten

In klinische studies werd het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of bescheiden 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 middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

Klinische werkzaamheid

Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedplasmaregulatie bij volwassenen met type-2-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 op elke diabetesgerelateerde 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 sulfonyleureumderivaten of insulinemonotherapie (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 in 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 sulfonyleureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 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 ($p=0,01$).

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

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.

Pediatrie patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische studies bij een beperkte pediatrische populatie in de leeftijd van 10 tot 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 tot 60 % bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de faeces 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 aanbevolen dosering en doseringsschema van metformine worden de evenwichtsplasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt; deze zijn over het algemeen lager dan 1 microgram/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de geobserveerde maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet boven de 5 microgram/ml, zelfs bij maximale doseringen.

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 piekconcentratie met 40 % 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 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 erythrocyten lijken een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume (Vd) ligt tussen 63-276 l.

Metabolisme

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

Nieraandoeningen

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

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatrische patiënten een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel als dat van volwassenen.

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

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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Povidon K 30

Magnesiumstearaat.

Filmomhulling

Hypromellose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 (x100), 9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 of 1000 tabletten in blisterverpakking (PVC/aluminium).

21, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 300, 400, 500, 600 of 1000 tabletten in plastic flessen (hogedichtheidpolyethyleen) met kindveilige dop (polypropyleen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Merck n.v./s.a.

Ildefonse Vandammestraat 5/7B

1560 Hoeilaart

België

Tel: 02/ 686.07.11

Fax: 02/687.91.20

E-mail: info@merck.be

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

PVC/Al blisterverpakking : BE058414

Plastic fles : BE341451

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning : 01 mei 1962.

Datum van de laatste hernieuwing : 17 januari 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2022.