

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten
Metformine Sandoz 850 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride equivalent aan 390 mg metforminebase.

Elke filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride equivalent aan 662,9 mg metforminebase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Metformine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tabletten met tweevoudige straal, aan één kant bedrukt met "M500" en blanco aan de andere kant.

Afmetingen: 11 mm x 6 mm

Metformine Sandoz 850 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en bedrukt met "M 850" aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Afmetingen: 19 mm x 6,5 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type 2-diabetes, vooral bij patiënten met overgewicht, als een dieet en lichaamsbeweging alleen geen adequate glykemiecontrole geven.

- Bij volwassenen kan Metformine Sandoz 500 mg/ 850 mg worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine Sandoz 500 mg/ 850 mg worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met insuline.

Een daling van de diabetische complicaties is aangetoond bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en overgewicht die werden behandeld met metformine als eerstelijns therapie na falen van een dieet (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica

- De gebruikelijke startdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2- tot 3-maal daags tijdens of na de maaltijden. Na 10 tot 15 dagen moet de dosering worden aangepast op basis van de bloedglucosemetingen. Een trage verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximale aanbevolen dosering van metforminehydrochloride is 3 g per dag, ingenomen in 3 afzonderlijke doses.
- Als overschakeling van een ander oraal antidiabeticum wordt overwogen: stop het andere middel en start metformine in de bovenvermelde dosering.

Combinatie met insuline

Metformine en insuline kunnen worden gebruikt in een combinatietherapie om een betere bloedglucosecontrole te verkrijgen. Metforminehydrochloride wordt gegeven in de gebruikelijke startdosering van 500 mg of 850 mg 2- of 3-maal daags, terwijl de dosis insuline wordt aangepast op basis van de bloedglucosemetingen.

Ouderen

Gezien de kans op verminderde nierfunctie bij oudere patiënten moet de dosis metformine worden aangepast aan de nierfunctie. Regelmatige evaluatie van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Een GFR dient te worden bepaald voor de start van de behandeling met producten die metformine bevatten en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van de nierfunctiestoornis en bij ouderen dient de nierfunctie vaker vastgesteld te worden, bv. elke 3-6 maanden.

GFR (ml/min)	Totale maximale dagelijkse dosis (te verdelen in 2-3 dagelijkse doses)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Een verlaging van de dosis kan overwogen worden in verband met een afnemende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico van melkzuuracidose kunnen vergroten (zie rubriek 4.4) dienen gecontroleerd te worden voordat het starten van metformine wordt overwogen. De startdosis is hooguit de halve maximumdosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

Metformine kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten

- De gebruikelijke startdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags tijdens of na de maaltijden.
- Na 10 tot 15 dagen moet de dosering worden aangepast op basis van de bloedglucosemetingen. Een trage verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximale aanbevolen dosering van metforminehydrochloride is 2 g per dag, verdeeld over 2 tot 3 giften.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Elke vorm van acute metabole acidose (zoals melkzuuracidose, diabetische ketoacidose)
- Precoma diabeticum
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).
- Acute aandoeningen met kans op aantasting van de nierfunctie zoals:
 - uitdroging,
 - ernstige infectie,
 - shock,
- Ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken (voornamelijk acute ziekte of verergering van chronische ziekte), zoals:
 - gedecompenseerd hartfalen,
 - ademhalingsinsufficiëntie,
 - recent myocardinfarct,
 - shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Melkzuuracidose

Melkzuuracidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt meestal op bij een acute verslechtering van de nierfunctie of een cardiorespiratoire ziekte of een sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij een acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico van melkzuuracidose.

In geval van uitdroging (ernstige diarree of braken, koorts of een verlaagde vochtopname) dient metformine tijdelijk te worden stopgezet en wordt het aanbevolen contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Geneesmiddelen die acuut de nierfunctie kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen voorzichtig te worden gestart bij patiënten die met metformine worden behandeld. Andere risicofactoren voor melkzuuracidose zijn te hoge alcoholinname, leverinsufficiëntie, inadequaate gecontroleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en elke aandoening die gepaard gaat met hypoxie, evenals het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die melkzuuracidose kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of zorgverleners dienen op de hoogte gebracht te worden van het risico van melkzuuracidose. Melkzuuracidose wordt gekenmerkt door een acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie, gevolgd door coma. In geval van verdachte symptomen dient de patiënt de inname van metformine te stoppen en direct medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een gedaalde bloed-pH (< 7,35), verhoogde plasmalactaatpiegels (> 5 mmol/l) en een verhoogde aniongap en lactaat-pyruvaatverhouding.

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

Nierfunctie

GFR moet worden bepaald voor de start van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR < 30 ml/min en moet tijdelijk worden stopgezet bij aandoeningen die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Toediening van jodiumhoudende contraststoffen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contraststoffen kan leiden tot door een contraststof geïnduceerde nefropathie, wat accumulatie van metformine en een verhoogd risico van melkzuuracidose kan veroorzaken. Metformine dient te worden onderbroken voor of tijdens het beeldvormende onderzoek en mag pas ten minste 48 uur later worden herstart, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw werd gecontroleerd en stabiel blijkt te zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Chirurgie

Metformine moet bij een chirurgie onder algemene, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de operatie of hervatting van de orale voeding worden herstart en op voorwaarde dat de nierfunctie is gecontroleerd en stabiel blijkt te zijn.

Pediatrische patiënten

De diagnose van type 2-diabetes moet worden bevestigd voor een behandeling met metformine wordt gestart.

In gecontroleerde klinische studies van een jaar had metformine geen effect op de groei en de puberteit, maar er zijn geen langetermijngegevens over die specifieke punten. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up van het effect van metformine op die parameters aanbevolen bij kinderen die met metformine worden behandeld, vooral prepuberale kinderen.

Kinderen van 10 tot 12 jaar

Er zijn maar 15 proefpersonen van 10 tot 12 jaar opgenomen in de gecontroleerde klinische studies die zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de doeltreffendheid en de veiligheid van metformine niet verschillen van de doeltreffendheid en de veiligheid bij oudere kinderen, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan kinderen van 10 tot 12 jaar.

Andere voorzorgen

Alle patiënten moeten hun dieet voortzetten met een regelmatige spreiding van de inname van koolhydraten over de dag. Patiënten met overgewicht moeten hun caloriearm dieet voortzetten.

De gebruikelijke laboratoriumtests voor de controle van diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.

Metformine kan het vitamine B12-serumgehalte verlagen. Het risico op lage vitamine B12-gehalten neemt toe met een hogere dosis metformine, een langere behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Bij vermoeden van vitamine B12-deficiëntie (bv. anemie of neuropathie), moet het vitamine B12-serumgehalte worden gecontroleerd. Regelmatige controle van vitamine B12 kan nodig zijn bij patiënten met een risico op vitamine B12-deficiëntie. Behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is, en er dient een passende corrigerende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie te worden gegeven volgens de huidige klinische richtlijnen.

Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, hoewel voorzichtigheid geboden is als het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten of meglitinides).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomitant gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie gaat gepaard met een hoger risico op melkzuuracidose, vooral in geval van vasten, ondervoeding of een leverfunctiestoornis.

Jodiumhoudende contraststoffen

Metformine moet worden stopgezet voor of op het ogenblik van het beeldvormende onderzoek en mag pas ten minste 48 uur later worden herstart op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is gecontroleerd en stabiel blijkt te zijn, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

Combinaties waarbij voorzorgen moeten worden genomen

Een aantal geneesmiddelen kan de nierfunctie nadelig beïnvloeden wat het risico van melkzuuracidose verhoogt, bv. NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II-remmers, ACE-remmers, angiotensinereceptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke producten gestart of gebruikt worden in combinatie met metformine, is een zorgvuldige controle nodig.

Geneesmiddelen met een intrinsieke hyperglykemische activiteit (bv. glucocorticoïden (via systemische en lokale weg) en sympathicomimetica)

Frequenter monitoring van de glykemie kan vereist zijn, vooral bij de start van de behandeling. Zo nodig, moet de dosering van metformine aangepast worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen en bij stopzetting ervan.

Organische kationtransporters (OCT)

Metformine is een substraat van 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 verhogen.
- met 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.
- met remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid van metformine en de eliminatie ervan via de nieren veranderen.

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 diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of permanente diabetes) wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, miskramen, door zwangerschap geïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en perinatale sterfte. Het is belangrijk om de bloedglucosespiegels tijdens de zwangerschap zo dicht mogelijk bij de normale waarden te houden om het risico op nadelige hyperglykemie-gerelateerde gevolgen voor de moeder en haar kind te beperken.

Metformine passeert de placenta met waarden die even hoog kunnen zijn als de concentraties bij de moeder.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) uit een cohortstudie op basis van registers en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische studies en registers) duidt niet op een verhoogd risico op congenitale afwijkingen noch foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap.

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

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch noodzakelijk, kan het gebruik van metformine worden overwogen tijdens de zwangerschap en tijdens de periconceptionale fase als aanvulling op of als alternatief voor insuline.

Borstvoeding

Metformine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding kregen. Maar omdat er maar beperkte gegevens voorhanden zijn, wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens behandeling met metformine. Er moet worden besloten of de borstvoeding eventueel moet worden gestaakt, waarbij de voordelen van borstvoeding en het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine bij toediening in een dosering tot 600 mg/kg/dag, ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagdosering bij de mens gebaseerd op lichaamsoppervlak vergelijkingen.

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

Metformine in monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft dan ook geen effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Maar de patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie als metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten, insuline, meglitinides).

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 metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen en de dosis langzaam op te bouwen.

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

zeer vaak: $\geq 1/10$;
vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$;
soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;
zelden: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;
zeer zelden: $< 1/10000$;
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:

- Vitamine B12 deficiëntie/afname (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- Melkzuuracidose (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Smaakstoornissen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Maagdarmstelselstoornissen, zoals nausea, braken, diarree, buikpijn en verminderde eetlust. Die bijwerkingen treden meestal op bij de start van de behandeling en verdwijnen meestal spontaan. Om ze te voorkomen wordt aanbevolen metformine te verdelen over 2 tot 3 giften per dag tijdens of na de maaltijden. Een trage verhoging van de dosering kan ook helpen om de gastro-intestinale tolerantie te verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend:

- Geïsoleerde rapporten van gestoorde leverfunctietests of hepatitis, die verdwenen na stopzetting van metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- Huidreacties, zoals erytheem, pruritus, urticaria

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde rapporten, rapporten nadat het geneesmiddel in de handel was gebracht en in gecontroleerde klinische studies in een beperkte pediatrie populatie van 10-16 jaar die gedurende 1 jaar werd behandeld, waren de aard en de ernst van de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is geen hypoglykemie waargenomen met doses van metforminehydrochloride gaande tot 85 g, hoewel in dergelijke gevallen melkzuuracidose is opgetreden. Een sterke overdosering van metformine of concomitante risico's kunnen leiden tot melkzuuracidose. Melkzuuracidose is een medische urgentie en moet in het ziekenhuis worden behandeld. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende middelen, excl. insulines, Biguaniden, ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten, dat zowel de basale als de postprandiale plasmagluconespiegels verlaagt. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dan ook geen hypoglykemie. Metformine vermindert basale hyperinsulinemie en, in combinatie met insuline, insulinebehoefte. Metformine oefent zijn antihyperglykemische werking uit via meerdere mechanismen.

Metformine zou kunnen werken via 3 mechanismen:

1. verlaging van de glucoseproductie door de lever door remming van de gluconeogenese en de glycogenolyse
2. in de spieren door de gevoeligheid voor insuline te verhogen, waardoor de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik verbeteren
3. verandert de omzetting van de intestinale glucose: de opname uit de bloedsomloop wordt verhoogd en de opname uit voedsel wordt verminderd. Andere mechanismen die aan de darmen worden toegeschreven, zijn onder meer een verhoogde glucagon-achtige peptide 1 (GLP-1) -afgifte en verminderde galzuuresorptie. Metformine verandert het darmmicrobioom.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door een effect op het glycogeensynthase. Metformine is een activator van adenosine-monofosfaateiwitkinase (AMPK) en verhoogt de transportcapaciteit van alle tot nog toe bekende membraanglucosetransporters (GLUT's).

Farmacodynamische effecten

In klinische studies was het gebruik van metformine geassocieerd met ofwel een stabiel lichaamsgewicht of een bescheiden gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metformine, ongeacht zijn effect op de glykemie, gunstige effecten op het vetmetabolisme. Dat in met therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde middellange of lange klinische studies: metformine verlaagt de totale cholesterol, de LDL-cholesterol en de triglyceriden.

Klinische werkzaamheid

In de prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) zijn de voordelen op lange termijn van een intensieve bloedglucosecontrole aangetoond bij volwassen patiënten met type 2-diabetes.

Analyse van de resultaten betreffende patiënten met overgewicht die werden behandeld met metformine na mislukken van een dieet alleen, toonde aan:

- een significante daling van het absolute risico op diabetische complicaties in de metforminegroep (29,8 evenementen/1000 patiëntjaren) versus dieet alleen (43,3 evenementen/1000 patiëntjaren), $p = 0,0023$ en versus de groepen die werden behandeld met een sulfonylureumderivaat of insuline in monotherapie samen (40,1 evenementen/1000 patiëntjaren), $p = 0,0034$.
- een significante daling van het absolute risico op diabetische mortaliteit: metformine 7,5 evenementen/1000 patiëntjaren, dieet alleen 12,7 evenementen/1000 patiëntjaren, $p = 0,017$;
- een significante daling van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 evenementen/1000 patiëntjaren versus dieet alleen 20,6 evenementen/1000 patiëntjaren ($p = 0,011$) en versus de groepen die werden behandeld met een sulfonylureumderivaat of insuline in monotherapie samen, 18,9 evenementen/1000 patiëntjaren ($p = 0,21$);
- een significante daling van het absolute risico op myocardinfarct: metformine 11 evenementen/1000 patiëntjaren, dieet alleen 18 evenementen/1000 patiëntjaren ($p = 0,01$)

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

Bij type 1-diabetes werd de combinatie van metformine en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinische nut van die combinatie is niet formeel bewezen.

Pediatrische patiënten

In gecontroleerde klinische studies bij een beperkte pediatrie populatie van 10-16 jaar die gedurende een jaar werd behandeld, is een soortgelijke respons wat glykemiecontrole betreft aangetoond als bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na een orale dosis metformine wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt na ongeveer 2,5 uur (t_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloridetablaet van

500 mg of 850 mg is ongeveer 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de stoelgang werd teruggevonden 20-30%.

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

Met de aanbevolen metforminedoseringen en toedieningsschema's worden de evenwichtsplasmaconcentraties bereikt binnen 24 tot 48 uur en die zijn doorgaans lager dan 1 microgram/ml. In gecontroleerde klinische studies waren de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet hoger dan 5 microgram/ml, zelfs met de maximale doseringen.

Voedsel verlaagt de mate van absorptie van metformine en vertraagt de absorptie licht. Na orale toediening van een tablet van 850 mg zijn een 40% lagere plasmapijkconcentratie, een 25% lagere AUC (oppervlakte onder de curve) en een verlenging van de tijd tot de piekplasmaconcentratie met 35 minuten waargenomen. De klinische relevantie van die bevindingen is niet bekend.

Distributie:

De plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine dringt in de erythrocyten. De bloedpiek is lager dan de plasmapijk en verschijnt ongeveer op hetzelfde tijdstip. De rode bloedcellen vertegenwoordigen waarschijnlijk een secundair distributieruimtecompartiment. Het gemiddelde distributievolume (V_d) lag tussen 63-276 l.

Biotransformatie:

Metformine wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Er zijn geen metabolieten geïdentificeerd bij de mens.

Eliminatie:

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop wijst dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de ogenschijnlijke terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Als de nierfunctie verminderd is, daalt de renale klaring in verhouding tot die van creatinine en neemt de eliminatiehalfwaardetijd dus toe, wat leidt tot verhoogde concentraties van metformine 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

Studie met eenmalige doses: na eenmalige doses van metforminehydrochloride 500 mg vertoonden pediatrische patiënten eenzelfde farmacokinetisch profiel als gezonde volwassenen.

Studie met multiële doses: de gegevens zijn beperkt tot één studie. Na herhaalde toediening van een dosering van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten waren de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de systemische blootstelling (AUC_{0-t}) respectievelijk ongeveer 33% en 40% lager dan bij diabetische volwassenen die herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags kregen gedurende 14 dagen. Omdat de dosering wordt aangepast op basis van de glykemiecontrole, is de klinische relevantie daarvan 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 veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Povidon K90

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Macrogol 4000

Titaniumdioxide

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.

Laat het kokertje met droogmiddel in de flacon zitten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metformine Sandoz 500 mg:

HDPE-tablettencontainer met LDPE-dop of met PP-dop en kokertje met droogmiddel met 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminiumblisterverpakking met 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 filmomhulde tabletten.

Metformine Sandoz 850 mg:

HDPE-tablettencontainer met LDPE-dop of met PP-dop en kokertje met droogmiddel met 30, 60, 100, 200, 250, 500 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminiumblisterverpakking met 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Sandoz nv/sa

Telecom Gardens

Medialaan 40
1800 Vilvoorde

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

Metformine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten:
(PVC/ aluminium blisterverpakking): BE339455
(polyethyleen tablettencontainer): BE339473

Metformine Sandoz 850 mg filmomhulde tabletten:
(PVC/ aluminium blisterverpakking): BE339482
(polyethyleen tablettencontainer): BE339507

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2009
Datum van laatste verlenging: 6 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2023