
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformax[®] 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metformine base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, bolle, langwerpige filmomhulde tablet met aan de ene kant een ‘snap-tab’ breukgleuf en aan de andere kant een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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 Metformax 1000 mg als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformax 1000 mg 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 een falend dieet, behandeld worden met metforminehydrochloride als eerstelijns-therapie (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 aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.

De dosering wordt na 10 tot 15 dagen op basis van bloedglucosespiegelbepalingen aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Bij patiënten die een hoge dosis metforminehydrochloride (2000 tot 3000 mg per dag) toegediend krijgen, is het mogelijk 2 filmomhulde tabletten van metforminehydrochloride 500 mg te vervangen door één filmomhulde tablet Metformax 1000 mg.

De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3000 mg per dag, genomen in 3 giften.

Indien wordt overwogen over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: stop de toediening van het andere geneesmiddel en start met metforminehydrochloride in de bovengenoemde dosering.

Combinatie met insuline

Metforminehydrochloride en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere bloedglucosespiegelcontrole. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 500 mg of 850 mg 2 of 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van bloedglucosespiegelingen wordt aangepast.

Ouderen

Vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij ouderen dient de dosering van metforminehydrochloride 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 glomerulaire filtratiesnelheid (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, bv. 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

- Metformax 1000 mg kan worden gebruikt 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 aan de hand van bloedglucosespiegelingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2000 mg per dag, in 2 of 3 giften.

Opmerking over de deelbaarheid

Door de ‘snap-tab’ vorm zijn de filmomhulde tabletten op twee manieren te breken, dat kan, net als met andere tabletten, met twee handen worden gedaan, of door ze met de grotere breukgleuf omlaag op een harde, vlakke ondergrond te leggen en er met de duim op te drukken.

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: dehydratatie, 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).

Diagnostiek

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.

Artsen moeten de patiënten informeren over het risico op en de symptomen van lactaatacidose.

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 encefalomyopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde

geërfde 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 snel een diagnostische evaluatie plaatsvinden en een onmiddellijke stopzetting van de behandeling met metformine overwogen worden.

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dient de GFR te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2.:

- minstens één keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie,
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de creatinineklaringwaarde aan de ondergrens zit en bij ouderen.

Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met een GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Bij ouderen komt een verminderde nierfunctie vaker voor en deze is 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 een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID).

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.

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).
- Metformine kan de serumlevels van vitamine B12 verlagen. Het risico op een verlaagd gehalte van vitamine B12 neemt toe bij toenemende dosis aan metformine,

behandelingsduur, en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze een tekort aan vitamine B12 veroorzaken. Indien er een vermoeden is van een tekort aan vitamine B12 (zoals anemie of neuropathie), dienen de serumniveaus van vitamine B12 gecontroleerd te worden. Periodieke monitoring van het vitamine B12-gehalte kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor een tekort aan vitamine B12. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en er geen contra-indicatie is. Een passende corrigerende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet dan ook toegediend worden in overeenkomst met de huidige klinische richtlijnen.

Pediatrische patiënten

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

Er zijn geen effecten waargenomen van metformine op de groei en de puberteit tijdens één jaar durende gecontroleerde klinische studies, 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, 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 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 of alcoholhoudende geneesmiddelen.

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).

De intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen leiden, wat kan resulteren in een accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, *bv. 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 glucocorticoiden (systemisch en lokaal toegediend) en sympathicomimetica):

Het kan vooral in het begin van de behandeling nodig zijn om de bloedglucosespiegel vaker te meten. Pas, indien noodzakelijk, de metforminedosering aan tijdens de behandeling met het respectievelijke geneesmiddel en na het staken ervan.

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.
- inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en de werkzaamheid van metformine verbeteren.
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- 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 aangewezen 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 (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 congenitale afwijkingen. Onderzoek bij dieren wijst niet op schadelijke effecten voor de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Wanneer de patiënte van plan is zwanger te worden en ook gedurende de zwangerschap wordt aangeraden diabetes niet met metformine maar met insuline te behandelen om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico op misvormingen van de foetus te verminderen.

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Er zijn geen effecten van metformine aangetoond bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde moeders. Aangezien er echter slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met metformine. Er moet beslist worden over de stopzetting van borstvoeding, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding en het mogelijk risico op bijwerkingen voor het kind.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine in doses tot wel 600 mg/kg/dag, wat ongeveer drie keer hoger is dan de maximale aanbevolen 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 of een verwaarloosbare 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 meglitiniden), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van 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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak:

- Daling van/tekort aan vitamine B12 (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden:

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Smaakverstoring.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van 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 dosering kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- Geïsoleerde meldingen van afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van de behandeling met metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

Huidreacties zoals erythem, pruritus en urticaria.

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucoseverlagende middelen, excl. insulines, biguaniden, ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met hypoglycemiërende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale hyperglycemie. Het stimuleert de insuline-afscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine reduceert basale hyperinsulinemie en in combinatie met insuline, vermindert het de insulinebehoefte.

Metformine oefent zijn hypoglycemiërende werking uit via verschillende mechanismes:

Metformine vermindert de productie van glucose in de lever.

Metformine vergemakkelijkt de perifere glucoseopname en het gebruik van glucose, gedeeltelijk door de insulinewerking te versterken.

Metformine beïnvloedt de omzetting van glucose in de darm: de opname uit de circulatie is verhoogd en de absorptie uit voeding is verminderd.

Andere mechanismen die aan de darm worden toegeschreven zijn een toename van de afgifte van glucagon-like peptide 1 (GLP-1) en een afname van de galzuurresorptie. Metformine verandert het darmmicrobioom.

Metformine kan het lipidenprofiel van personen met hyperlipidemie verbeteren.

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

Metformine is een activator van AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) en verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUTs) tot nu toe gekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassenen met type 2 diabetes aangetoond.

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

- een significante afname van het absolute risico op elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminehydrochloridegroep (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 insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p = 0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit: metformine hydrochloride 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren; alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiënt-jaren, $p = 0,017$;
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine hydrochloride 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p = 0,011$), en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p = 0,021$);
- een significante afname van het absolute risico op myocardinfarct: metforminehydrochloride 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p = 0,01$).

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

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

Pediatrie patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis van metforminehydrochloride is de T_{max} 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid na toediening van tabletten met 500 mg of 850 mg metformine hydrochloride is ongeveer 50 à 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 de metformine-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen dosering en doseringsschema's van metforminehydrochloride worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 microgram/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de geobserveerde maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet boven de 4 microgram/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 afname van de piekconcentratie met 40 % geconstateerd, een vermindering van 25 % van de AUC (area under the curve) en een verlenging met 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 distributiedeel. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) ligt tussen 63-276 l.

Biotransformatie

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

Pediatrische patiënten

Enkelvoudige dosisstudie: Na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatrie patiënten een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel als dat van gezonde volwassenen.

Meervoudige dosisstudie: De gegevens zijn beperkt tot één studie. Na herhaalde doses van 500 mg metforminehydrochloride tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrie 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 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 veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hypromellose
Povidon K25
Magnesiumstearaat (Ph. Eur.) (plantaardig)

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingen met 10, 30, 60, 90 of 120 filmomhulde tabletten.

Hospitaalverpakkingen met 600 (20 x 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Menarini Benelux N.V./S.A.
De Kleetlaan 3
B-1831 Machelen

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

België
BE273691

Luxemburg

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2005100011

Nationale nummers:

- Metformax 1000 mg 30 filmomhulde tabletten: 0409901
- Metformax 1000 mg 60 filmomhulde tabletten: 0409915
- Metformax 1000 mg 90 filmomhulde tabletten: 0409929
- Metformax 1000 mg 120 filmomhulde tabletten: 0409932
- Metformax 1000 mg 20 x 30 filmomhulde tabletten: 0409946

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 juni 2005

Datum van laatste verlenging: 01 augustus 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2025