

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten
Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten
Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten
Eén filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 390 mg metformine base.
Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten
Eén filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 663 mg metformine base.
Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten
Eén filmomhulde tablet bevat 1 000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metformine base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten met de inscriptie "001" aan de ene zijde en "500" aan de andere zijde. De tabletten hebben een diameter van ongeveer 11 mm en een dikte van ongeveer 6 mm.
Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten met de inscriptie "002" aan de ene zijde en "850" aan de andere zijde. De tabletten hebben een diameter van ongeveer 13 mm en een dikte van ongeveer 7 mm.
Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie "003" aan de ene zijde en "1000" aan de andere zijde en met een breukstreep aan beide zijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. De tabletten hebben een lengte van ongeveer 19 mm en een breedte van ongeveer 10 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 mag Metformin EG als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten mag Metformin als monotherapie of in combinatie met insuline gebruikt worden.

Een vermindering van complicaties werd aangetoond bij volwassen type 2-diabetespatiënten met overgewicht die, na falen van een 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 $\geq$ 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.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosering te worden aangepast op basis van de bloedglucosebepalingen.

Een langzame verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten

Bij patiënten die een hoge dosering metforminehydrochloride (2 tot 3 gram per dag) krijgen, is het mogelijk om twee filmomhulde tabletten van 500 mg te vervangen door één filmomhulde tablet van 1 000 mg.

De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g 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 hierboven aangegeven dosering.

Combinatie met insuline

Metforminehydrochloride en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt om een betere controle van de bloedglucosespiegel te bereiken. 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 de bloedglucosebepalingen wordt aangepast.

Ouderen

Vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij oudere patiënten dient de dosering van metformine aan de nierfunctie te worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Vóór aanvang van de behandeling met metformine bevattende middelen dient de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te worden bepaald, en daarna ten minste jaarlijks. 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	3 000 mg	Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.
45-59	2 000 mg	Factoren die het risico op lactatacidose 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	1 000 mg	
< 30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformin EG kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags, toegediend tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosering te worden aangepast op basis van de bloedglucosebepalingen. Een langzame verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2 g per dag, genomen in 2 of 3 giften.

4.3. Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- diabetisch pre-coma
- ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min)
- acute aandoeningen waarbij een risico op verandering van de nierfunctie bestaat, zoals: dehydratatie, ernstige infectie, shock
- aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (voornamelijk acute aandoeningen of verergering van chronische aandoeningen) zoals hartfalen, respiratoire insufficiëntie, recent myocardiinfarct, 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 cardiorespiratoire ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratatie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden.

Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, onvoldoende gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. In het geval van verdachte symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en onmiddellijk medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumwaarden zijn een verlaagde pH van het bloed (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaat-verhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (maternal inherited diabetes and deafness,

MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie

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

Hartfunctie

Patiënten met hartfalen lopen een hoger risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen kan metformine worden gebruikt als de hart- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

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

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot door contrastmiddelgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw beoordeeld en stabiel bevonden werd (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, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw beoordeeld en stabiel bevonden werd.

Pediatrische patiënten

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

Er zijn geen effecten waargenomen van metformine op de groei en de puberteit tijdens één jaar durende, gecontroleerde klinische studies, maar langetermijngegevens over deze specifieke punten zijn niet beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige opvolging 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 opgenomen 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 bij het voorschrijven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 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 kan de serumspiegel van vitamine B12 verlagen. Het risico op een lage vitamine B12-spiegel neemt toe met toenemende metforminedosering, behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Bij een vermoeden van vitamine B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie), dient de serumspiegel van vitamine B12 te worden opgevolgd. Periodieke controle van de vitamine B12-spiegel kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. De behandeling met metformine dient te worden voortgezet zolang ze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is. Een passende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglycemie, 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 wordt niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, voornamelijk 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, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw beoordeeld en stabiel bevonden werd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bv. NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II-remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglycemische activiteit (zoals glucocorticoïden (systemisch en lokaal toegediend) en sympathicomimetica)

Vooral in het begin van de behandeling kan het nodig zijn om de bloedglucosespiegel vaker te meten. Pas, indien noodzakelijk, de metforminedosering aan tijdens de behandeling met het betreffende 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 werkzaamheid van metformine verhogen.
- 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.
- 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 geboden, voornamelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met metformine, aangezien de metformineconcentratie in het plasma kan stijgen. Indien nodig kan een dosisaanpassing van metformine worden overwogen, omdat OCT-remmers/inductoren de

werkzaamheid van metformine kunnen wijzigen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde hyperglycemie in de periconceptionele fase en tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een hoger risico op congenitale afwijkingen, miskraam, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en perinatale sterfte. Het is belangrijk om de bloedglucosespiegel tijdens de hele zwangerschap zo normaal mogelijk te houden om het risico op nadelige, hyperglycemie-gerelateerde uitkomsten voor de moeder en haar kind te verkleinen.

Metformine passeert de placenta met hoeveelheden die even hoog kunnen zijn als de maternale concentratie.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1 000 zwangerschapsuitkomsten met blootstelling) op basis van een op een register gebaseerd cohortonderzoek en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische studies en registers) duidt niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap.

Er is beperkt en niet-eenduidig bewijs voor het effect van metformine op het gewicht op lange termijn van kinderen die *in utero* zijn blootgesteld. Metformine lijkt de motorische en sociale ontwikkeling tot 4 jaar niet te beïnvloeden bij kinderen die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld, hoewel de gegevens over langetermijnuitkomsten beperkt zijn.

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

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Er werden geen effecten van metformine aangetoond bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde moeders. Omdat er slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar is, wordt borstvoeding tijdens behandeling met metformine echter niet aanbevolen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding en het mogelijke risico op ongunstige effecten voor het kind in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine bij toediening in doses van 600 mg/kg/dag, wat ongeveer drie keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens is 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 hypoglycemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, indien metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten, insuline of meglitiniden), dienen patiënten gewezen te worden op het risico van hypoglycemie.

4.8. Bijwerkingen

Tijdens het opstarten van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust, die in de meeste gevallen vanzelf verdwijnen. Om deze bijwerkingen te voorkomen, wordt aanbevolen om metformine in 2 of

3 dagelijkse doses in te nemen en om de dosering geleidelijk te verhogen.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij behandeling met metformine.

De frequenties zijn gedefinieerd als volgt: Zeer vaak: kan meer dan 1 op 10 mensen treffen; Vaak: kan tot 1 op 10 mensen treffen; Soms: kan tot 1 op 100 mensen treffen; Zelden: kan tot 1 op 1.000 mensen treffen; Zeer zelden: kan tot 1 op 10.000 mensen treffen; Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak

- vitamine B12-afname/tekort (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden

- lactaatacidose (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

- smaakverstoring

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak

- gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het opstarten van de behandeling en ze verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen, wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses tijdens of na de maaltijd in 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 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:

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 of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Overdosering

Zelfs bij doses tot 85 g metforminehydrochloride is geen hypoglycemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden lactaatacidose wel voorkwam. 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. Biguaniden;
ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

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

Metformine vermindert basale hyperinsulinemie en in combinatie met insuline vermindert het de insulinebehoefte.

Metformine oefent zijn bloedglucoseverlagende effecten uit via meerdere mechanismen:

Metformine vermindert de productie van glucose in de lever.

Metformine verbetert de opname en het gebruik van perifere glucose, deels door de werking van insuline te verhogen.

Metformine wijzigt de turn-over van glucose in de darmen: de opname uit de bloedcirculatie wordt verhoogd en de absorptie uit het voedsel wordt verminderd. Bijkomende mechanismen die aan de darmen worden toegeschreven, zijn onder meer een toename van de afgifte van glucagon-like peptide 1 (GLP-1) en een afname van de galzuurresorptie. Metformine wijzigt het darmmicrobioom.

Metformine kan het lipidenprofiel bij personen met hyperlipidemie verbeteren.

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

Metformine activeert het adenosinemonofosfaat-geactiveerd proteïne kinase (AMPK) en verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan-gebonden glucosetransporters (GLUT's).

Klinische werkzaamheid

De 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 metformine na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico op elke, aan diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1 000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1 000 patiëntjaren), $p = 0,0023$, en vergeleken met de groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten- of insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1 000 patiëntjaren), $p = 0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1 000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1 000 patiëntjaren, $p = 0,017$;
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine

- een significante afname van het absolute risico op myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1 000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1 000 patiëntjaren ($p = 0,01$).

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

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 glycemische beheersing aangetoond als bij volwassenen.

Voedsel verlaagt de absorptie van metformine en vertraagt deze enigszins. Na orale toediening van een tablet van 850 mg werden een 40% lagere piekplasmaconcentratie, een afname met 25% van de AUC (area under the curve) en een verlenging met 35 minuten van de tijd tot de piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

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 rode bloedcellen vertegenwoordigen zeer waarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde distributievolume (V_d) varieerde van 63 tot 276 l.

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Wanneer de nierfunctie verstoord is, daalt de renale klaring proportioneel met de creatinineklaring, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd, wat leidt tot een verhoogde metformineconcentratie in het plasma.

Kenmerken van specifieke patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

De beschikbare gegevens bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie zijn schaars en er kon geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Daarom moet de dosering aangepast worden volgens de klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Studie met enkelvoudige dosis: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride lieten pediatrische patiënten een farmacokinetisch profiel zien dat vergelijkbaar was met dat waargenomen bij gezonde volwassenen.

Studie met meervoudige doses: De gegevens zijn beperkt tot één studie. Na herhaalde doses 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 vergeleken met volwassenen met diabetes die gedurende 14 dagen tweemaal per dag herhaalde doses van 500 mg kregen. Omdat de dosis individueel wordt ingesteld op basis van de glycemische controle, is dit van 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

Magnesiumstearaat
Povidon (E1201)

Omhuiling:

Hypromellose 2910 (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaren.

HDPE flessen: Na de eerste opening kan de fles tot 90 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten
Blisterverpakking (PVC/AL) met 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 en 180 filmomhulde

tabletten

Flessen van HDPE met kindveilige sluiting van polypropyleen, met ondoorzichtige dop, doorzichtige binnendop en binnenbekleding met 100 filmomhulde tabletten

Flessen van HDPE met schroefsluiting van polypropyleen, met ondoorzichtige dop, doorzichtige binnendop en binnenbekleding met 500 filmomhulde tabletten

Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking (PVC/AL) met 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 en 180 filmomhulde tabletten

Flessen van HDPE met kindveilige sluiting van polypropyleen, met ondoorzichtige dop, doorzichtige binnendop en liner met 100 filmomhulde tabletten

Flessen van HDPE met schroefsluiting van polypropyleen, met ondoorzichtige dop, doorzichtige binnendop en binnenbekleding met 500 filmomhulde tabletten

Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking (PVC/AL) met 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 en 1500 filmomhulde tabletten

Flessen van HDPE met kindveilige sluiting van polypropyleen, met ondoorzichtige dop, doorzichtige binnendop en binnenbekleding met 100 filmomhulde tabletten

Flessen van HDPE met schroefsluiting van polypropyleen, met ondoorzichtige dop, doorzichtige binnendop en binnenbekleding met 500 filmomhulde tabletten

De verpakkingsgrootten 500 tabletten (in HDPE-flessen) en 1500 tabletten (in blister) zijn uitsluitend bestemd voor verstrekking aan ziekenhuizen.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten: BE661473
Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten: BE661474
Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten: BE661475
Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten: BE661476
Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten: BE661477
Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten: BE661478

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/05/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2025.
Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2025.