

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine hydrochloride Mylan 500 mg, filmomhulde tabletten  
Metformine hydrochloride Mylan 850 mg, filmomhulde tabletten  
Metformine hydrochloride Mylan 1000 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Metformine hydrochloride Mylan 500 mg:*

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

*Metformine hydrochloride Mylan 850 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 663 mg metforminebase.

*Metformine hydrochloride Mylan 1000 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metforminebase.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Metformine hydrochloride Mylan 500 mg:*

Witte, ronde, dubbelconvex, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met "60" aan de andere kant.

*Metformine hydrochloride Mylan 850 mg:*

Witte, ronde, dubbelconvex, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met "61" aan de andere kant.

*Metformine hydrochloride Mylan 1000 mg:*

Witte, ovale, dubbelconvex, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met '62' aan de andere kant. De tabletten hebben een niet-functionele breukgleuf en zijn daardoor niet breekbaar.

### 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 Metformine hydrochloride Mylan als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine hydrochloride Mylan 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 metforminehydrochloride als eerstelijns-therapie (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Volwassenen:

#### **Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:**

- De gebruikelijke aanvangsdosis 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 bloedglucosespiegel bepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Bij patiënten die een hoge dosis metforminehydrochloride (2 tot 3 gram per dag) toegediend krijgen, is het mogelijk 2 tabletten Metformine hydrochloride Mylan 500 filmomhulde tablet te vervangen door 1 tablet Metformine hydrochloride Mylan.

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 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 aanvangsdosis van 500 mg of 850 mg 2 of 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van bloedglucosespiegel bepalingen wordt aangepast.

### Ouderen:

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

### Kinderen en adolescenten:

#### **Monotherapie en combinatie met insuline:**

- Metformine hydrochloride Mylan 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 op basis van bloedglucosespiegel bepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosis metforminehydrochloride is 2 g per dag, in twee of drie giften.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metforminehydrochloride of voor één van de hulpstoffen.
- Keto-acidose, precoma diabeticum.
- Nierfalen of nierdysfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij een risico op verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
  - dehydratie,
  - ernstige infectie,
  - shock,
  - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).

- Acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken zoals:
  - hartfalen of pulmonaire insufficiëntie,
  - recent myocardinfarct,
  - shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.
- Borstvoeding.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Lactaatacidose:**

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige stofwisselingscomplicatie (hoge mortaliteit indien niet vroegtijdig behandeld) die zich kan voordoen bij accumulatie van metforminehydrochloride. Gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die met metforminehydrochloride werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet verlaagd worden door ook nauwgezet andere risicofactoren te beoordelen, zoals: slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

##### **Diagnostiek:**

Bij optreden van niet-specifieke symptomen, zoals spierkrampen met spijsverteringsstoornissen als buikpijn en ernstige asthenie, moet het risico van lactaatacidose in overweging worden genomen.

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door coma. De laboratoriumdiagnostiek steunt op: een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel van meer dan 5 mmol/l, een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaat ratio. Bij verdenking op metabole acidose moet de toediening van metforminehydrochloride gestopt worden en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

##### **Nierfunctie:**

Omdat metforminehydrochloride door de nieren wordt uitgescheiden, dient de serumcreatininewaarde voor de aanvang van de behandeling te worden bepaald en daarna regelmatig te worden gecontroleerd:

- minstens één keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie,
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de serumcreatininewaarde de bovengrens haalt en bij ouderen.

Een verminderde nierfunctie bij oudere patiënten komt vaker voor en is asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer er een kans op een vermindering van de nierfunctie bestaat, bijvoorbeeld bij het begin van een antihypertensieve of diuretische behandeling, of bij aanvang van een behandeling met een non-steroïdaal anti-inflammatoir middel.

##### **Toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen:**

Omdat intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen bij radiologisch onderzoek tot nierfalen kan leiden, moet de behandeling met metforminehydrochloride vóór of op het moment van het onderzoek worden onderbroken tot 48 uur na het onderzoek, en mag alleen worden voortgezet nadat de nierfunctie is gecontroleerd en normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

##### **Chirurgie:**

Een behandeling met metforminehydrochloride moet 48 uur vóór een electieve chirurgische ingreep onder algehele, spinale of peridurale anesthesie worden onderbroken. De therapie mag niet eerder dan 48 uur na de ingreep of na het hervatten van orale voeding worden voortgezet, en alleen nadat is vastgesteld dat de nierfunctie normaal is.

##### **Kinderen en adolescenten:**

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

Tijdens één jaar durende gecontroleerde klinische studies zijn geen effecten waargenomen op de groei en de puberteit. Echter, er zijn geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aangeraden van het effect van metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride 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 koolhydraten inname 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.
- Metforminehydrochloride alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, maar men dient op te passen wanneer metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaten.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### **Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:**

##### ***Alcohol:***

Toegenomen risico van lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging, in het bijzonder in geval van:

- vasten of ondervoeding,
- leverinsufficiëntie.

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen.

##### ***Jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4):***

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

De behandeling met metforminehydrochloride moet vóór of op het moment van het onderzoek worden onderbroken en mag pas 48 uur na het onderzoek worden voortgezet, en alleen nadat de nierfunctie gecontroleerd is en normaal is bevonden.

#### **Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen:**

*Glucocorticosteroiden (systemisch en lokale toediening),  $\beta_2$ -agonisten en diuretica* hebben een intrinsieke hyperglykemische werking. Informeer de patiënt en monitor de bloedglucosespiegel vaker, vooral bij het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van het antidiabeticum tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel aan.

*ACE-remmers* kunnen de bloedglucosewaarden verlagen. Daarom kan dosisaanpassing van metforminehydrochloride noodzakelijk zijn tijdens en na de bijkomende behandeling met zulke geneesmiddelen of het stoppen daarmee. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van het antidiabeticum tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel aan.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### **Zwangerschap**

Vooralsnog zijn er geen epidemiologische gegevens beschikbaar. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Wanneer de patiënte van plan is zwanger te worden en gedurende de zwangerschap dient diabetes niet met metforminehydrochloride, maar met insuline te worden behandeld om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico op foetale misvormingen door abnormale bloedglucosewaarden te verminderen.

### **Borstvoeding**

Metforminehydrochloride wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Dergelijke gegevens zijn niet beschikbaar voor de mens en er dient gekozen te worden om te stoppen met borstvoeding of te stoppen met het gebruik van metforminehydrochloride, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van het middel voor de moeder.

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

Metforminehydrochloride als monotherapie leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van metforminehydrochloride.

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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:* smaakverstoring

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

*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 metforminehydrochloride 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.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Zeer zelden:* huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

*Zeer zelden:* Lactatacidose (zie rubriek 4.4).

Afname van de vitamine B12-absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metforminehydrochloride. Er dient rekening gehouden te worden met een dergelijke etiologie als een patiënt megaloblastische anemie vertoont.

#### Lever- en galaandoeningen:

*Niet bekend:* geïsoleerde gevallen van afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van de behandeling met metforminehydrochloride.

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische studies met een beperkte pediatrische 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.

#### **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 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 metforminehydrochloride is haemodialyse.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucose verlagende geneesmiddelen. Biguaniden, ATC-code: A10BA02.

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

Metforminehydrochloride kan volgens 3 mechanismen werken:

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

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

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

Bij de mens heeft metforminehydrochloride 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: metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico van 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 insulinemotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren),  $p=0,0034$ .

- een significante afname van het absolute risico van diabetes gerelateerde mortaliteit: metforminehydrochloride 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren,  $p = 0,017$ ;
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metforminehydrochloride 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 van 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 is de combinatie van metforminehydrochloride en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch nut van deze combinatie is niet formeel bevestigd.

Tijdens gecontroleerde klinische studies in 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 orale toediening heeft metforminehydrochloride een  $t_{max}$  van 2,5 uur. 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 metforminehydrochloride-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van metforminehydrochloride-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen dosering en doseringsschema 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 metforminehydrochloride ( $C_{max}$ ) niet boven de 4 microgram/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metforminehydrochloride. Na toediening van een dosis van 850 mg 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.

### Verdeling:

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metforminehydrochloride 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 ligt tussen 63-276 l.

### Metabolisme:

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

### Uitscheiding:

De renale klaring van metforminehydrochloride is  $> 400$  ml/min, dit geeft aan dat metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloridespiegels in het plasma.

#### Kinderen en adolescenten:

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatrie 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 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 de basis van glykemische controle, heeft dit beperkte klinische relevantie.

### **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, carcinogeen potentieel en voortplantingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Povidon K 30

Magnesiumstearaat.

#### Filmomhulling

Hypromellose

Macrogol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Metformine hydrochloride Mylan 500 mg & 850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 of 400 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVdC/aluminium) strips à 10 tabletten of strips à 14 tabletten.

Metformine hydrochloride Mylan 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 of 180 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVdC/aluminium) strips à 10 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25  
3752 LB Bunschoten

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

Metformine hydrochloride Mylan 500 mg, filmomhulde tabletten	RVG 100904
Metformine hydrochloride Mylan 850 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101019
Metformine hydrochloride Mylan 1000 mg, filmomhulde tabletten	RVG 100914

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

22 april 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 29 juni 2009.

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 22 september 2009.