

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCL USV Europe 500 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat metforminehydrochloride 500 mg overeenkomend met 390 mg metformine als base.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken-witte, biconvexe, filmomhulde tabletten zonder inscriptie op beide zijden.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type-II-diabetes mellitus, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

- Bij volwassenen kunnen Metformine filmomhulde tabletten gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kunnen Metformine filmomhulde tabletten gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met insuline.

Er is een afname van diabetische complicaties aangetoond bij type-II-diabetespatiënten met overgewicht die na een falend dieet behandeld worden met metformine als eerstelijns therapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:

- De gebruikelijke aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 maal per dag tijdens of na de maaltijd.

- Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van bloedglucosebepalingen. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. Voor patiënten die een hoge dosering metformine gebruiken (2 tot 3 gram per dag), is het mogelijk twee Metformine 500 mg filmomhulde tabletten te vervangen door 1 filmomhulde tablet Metformine 1000 mg. De maximale aanbevolen dosis metforminehydrochloride is 3 gram per dag in 3 aparte doseringen.
- Als wordt overwogen om over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: staak het gebruik 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 regulering van de bloedglucosespiegel. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 500 mg of 800 mg 2 of 3 keer per dag ingenomen, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosebepalingen wordt ingesteld.

Ouderen:

Vanwege de mogelijke verminderde nierfunctie bij ouderen moet de dosering metformine op basis van de nierfunctie worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten:

Monotherapie en combinatie met insuline

Metformine filmomhulde tabletten kunnen gebruikt worden door kinderen vanaf 10 jaar en door adolescenten.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van bloedglucosebepalingen. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximale aanbevolen dosis metforminehydrochloride is 2 gram per dag in 2 of 3 aparte doseringen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metforminehydrochloride of voor (één van) de hulpstoffen.
- Diabetische ketoacidose, precoma diabeticum
- Nierfalen of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <60 ml/min).
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen beïnvloeden, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
 - Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).

- Acute of chronische aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of respiratoir falen
 - recent myocardinfarct
 - shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik

Melkzuuracidose

Melkzuuracidose is een zeldzame, maar ernstige metabole complicatie (hoge mortaliteit wanneer deze niet onmiddellijk wordt behandeld) die kan optreden door stapeling van metforminehydrochloride. Gemelde gevallen van patiënten die metforminehydrochloride gebruiken, hadden voornamelijk betrekking op diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van melkzuuracidose kan en moet verminderd worden door ook andere risicofactoren te beoordelen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en elke andere aandoening die gepaard gaat met hypoxie.

Diagnose:

De mogelijkheid van melkzuuracidose moet worden overwogen wanneer zich specifieke verschijnselen voordoen, zoals spierkrampen met spijsverteringsstoornissen als buikpijn en ernstige asthenie.

Melkzuuracidose kenmerkt zich door acidotische dyspneu, buikpijn en hypothermie, gevolgd door coma. De diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagd bloed-pH, plasmalactaatpiegels hoger dan 5 mmol/l, toename van de anion gap en toegenomen verhouding melkzuur/pyruvaat. Bij een vermoeden van metabole acidose moet het gebruik van metforminehydrochloride worden gestaakt en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Nierfunctie:

Aangezien metforminehydrochloride door de nieren wordt uitgescheiden, dienen de serumcreatininespiegels voor het instellen van de behandeling worden bepaald en regelmatig daarna:

- ten minste eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie;
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de creatinewaarde tegen de bovengrens van normaal zit en bij ouderen.

Een verminderde nierfunctie komt bij ouderen vaak voor en is asymptomatisch. Speciale voorzichtigheid is geboden in situaties waarin de nierfunctie verminderd kan raken, bijvoorbeeld bij het instellen van antihypertensiva of diuretica en bij het starten van een behandeling met NSAID's.

Toediening van jodiumhoudend contrastmiddel

Daar de intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologische onderzoeken tot nierfalen kan leiden, moet het gebruik van metforminehydrochloride voor of tijdens het onderzoek worden gestaakt en mag het

pas 48 uur daarna weer worden hervat, mits de nierfunctie opnieuw gecontroleerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.5).

Operatieve ingrepen

De behandeling met metforminehydrochloride dient 48 uur voor electieve chirurgische ingrepen onder algehele, spinale of epidurale anesthesie te worden onderbroken. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de ingreep of het hervatten van orale voeding worden hervat en alleen als de nierfunctie weer normaal is.

Kinderen en adolescenten:

De diagnose type-II-diabetes dient bevestigd te zijn voordat een behandeling met metforminehydrochloride wordt gestart.

Er is geen effect waargenomen van metforminehydrochloride op de groei en puberteit tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken met een looptijd van een jaar, maar er zijn geen langetermijngegevens voorhanden over deze specifieke punten. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aanbevolen van het effect van metforminehydrochloride op deze parameters bij kinderen die met metforminehydrochloride zijn behandeld, in het bijzonder kinderen vóór de puberteit.

Kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud:

In de gecontroleerde klinische onderzoeken onder kinderen en adolescenten waren slechts 15 proefpersonen tussen de 10 en 12 jaar oud opgenomen. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metforminehydrochloride bij deze kinderen niet verschilden van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven hiervan aan kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud.

Overige voorzorgsmaatregelen:

- Alle patiënten dienen hun dieet voort te zetten, met een gelijkmatige verdeling van koolhydraten over de dag. Patiënten met overgewicht moeten hun energie-beperkte dieet voortzetten.
- De gebruikelijke laboratoriumonderzoeken ter controle van de diabetes moeten regelmatig worden verricht.
- Metforminehydrochloride alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, hoewel voorzichtigheid geboden is wanneer het gebruikt wordt in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik afgeraden

Alcohol

Toegenomen risico op melkzuuracidose bij acute alcoholvergiftiging, met name in het 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 leiden tot nierfalen, wat resulteert in metforminestapeling en een risico op melkzuuracidose.

De behandeling met metforminehydrochloride moet voor of op het moment van het onderzoek worden onderbroken tot 48 uur na het onderzoek en mag alleen worden hervat nadat uit het controle van de nierfunctie is gebleken dat deze normaal is.

Combinaties waarbij voorzorgsmaatregelen voor gebruik zijn vereist:

Glucocorticoïden (systemische en lokale toedieningswegen), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische activiteit. Informeer de patiënt en controleer de bloedglucosespiegel vaker, vooral in het begin van de behandeling. Pas indien nodig de dosering van het antidiabeticum aan tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

ACE-remmers kunnen de bloedglucosewaarden verlagen. Pas indien nodig de dosering van het antidiabeticum aan tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Tot op heden zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Dierstudies wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Als de patiënte zwanger wil worden of zwanger is, dient de diabetes niet met metforminehydrochloride maar met insuline te worden behandeld om de bloedglucosespiegels zo normaal mogelijk te houden. Om het risico op misvorming van de foetus door abnormale bloedglucosewaarden verminderd.

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

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

Metforminehydrochloride als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Als metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, repaglinide), moet de patiënt echter gewaarschuwd worden voor eventuele hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met metforminehydrochloride. Frequenties van bijwerkingen worden gedefinieerd als:

Zeer vaak	≧ 1/10
Vaak	≧ 1/100, <1/10
Soms	≧ 1/1,000, <1/100
Zelden	≧ 1/10,000, <1/1,000
Zeer zelden	< 1/10,000
onbekend:	onbekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Smaakstoornis

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Stoornissen van het maag-darmstelsel zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor in het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf weer. Om deze bijwerkingen te voorkomen, wordt aanbevolen om metforminehydrochloride in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen, tijdens of na de maaltijd. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Stofwisseling en voeding:

Zeer zelden: Afname van de vitamine B12-absorptie met een afname van serumwaarden bij langdurig gebruik van metforminehydrochloride. Aanbevolen wordt om deze etiologie in overweging te nemen bij patiënten met megaloblastaire anemie.

Zeer zelden: Melkzuuracidose (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen:

Onbekend: Afwijkende leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van het gebruik van metforminehydrochloride.

In gepubliceerde en postmarketing-gegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken van een beperkte pediatrische populatie van 10-16 jaar die gedurende 1 jaar werd behandeld, waren de gerapporteerde bijwerkingen van vergelijkbare aard en ernst als die bij volwassen patiënten.

4.9 Overdosering

Bij doseringen tot 85 g metforminehydrochloride is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel melkzuuracidose heeft

voorgedaan. Een hoge overdosering of bijkomende risicofactoren kunnen leiden tot melkzuuracidose. Melkzuuracidose is een medisch spoedgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metforminehydrochloride is hemodialyse.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ATC-code: A10BA02

Orale antidiabetica.

Metforminehydrochloride is een biguanide met antihyperglykemische effecten; het verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metforminehydrochloride kan via drie mechanismen werken:

- (1) vermindering van 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 glucoseverbruik.
- (3) vertraging van de glucoseabsorptie door de darmen.

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op het glycogeensynthetase. Metforminehydrochloride verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraan-glucosetransporteurs (GLUT).

Bij de mens heeft metforminehydrochloride een gunstig effect op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is bij therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische onderzoeken op middellange en lange termijn: metforminehydrochloride verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridespiegels.

Klinische werkzaamheid:

Het prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) onderzoek heeft het gunstige langetermijneffect van intensieve bloedregulatie bij volwassen type-II-diabetespatiënten aangetoond.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, liet het volgende zien:

- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$ en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,034$.
- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metforminehydrochloride 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, $p=0,017$;

- een significante afname van het absolute risico op 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 sulfonyleureumderivaten en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico op een myocardinfarct: metforminehydrochloride 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Voor metforminehydrochloride als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonyleureumderivaat is geen klinisch voordeel aangetoond.

Bij type-I-diabetes is de combinatie van metforminehydrochloride en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch voordeel van deze combinatie is niet formeel vastgesteld.

Gecontroleerde klinische onderzoeken onder een beperkte pediatrische populatie van 10-16 jaar oud die gedurende 1 jaar werd behandeld, toonden een gelijke respons op het gebied van glykemische regulering als bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis metforminehydrochloride wordt T_{max} in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van metforminehydrochloride na inname van een tablet van 500 mg of 850 mg is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 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 gebruikelijke doseringen en doseringsschema's van metforminehydrochloride worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt. Bij gecontroleerde klinische trials kwamen de maximale plasmaconcentraties van metforminehydrochloride (C_{max}) niet boven de 4 $\mu\text{g/ml}$, 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 werden een 40% lagere piekplasmaconcentratie, een afname met 25 % van de AUC ('area under the curve') en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze afnamen is onbekend.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metforminehydrochloride verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en doet zich ongeveer op hetzelfde moment voor. De rode bloedcellen zijn hoogstwaarschijnlijk een secundair compartiment van de verdeling. De gemiddelde V_d lag tussen 63 en 276 l.

Metabolisme

Metforminehydrochloride wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn er geen metaboliëten geïdentificeerd.

Eliminatie

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

Bij een verminderde nierfunctie neemt de renale klaring proportioneel met de creatinineklaring af. Derhalve is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, wat leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

Kinderen en adolescenten:

Onderzoek met enkele doses: Na enkele doses metforminehydrochloride 500 mg, vertoonden pediatriëche patiënten een gelijk farmacokinetisch profiel als volwassenen.

Onderzoek met meerdere doses: De gegevens zijn beperkt tot één onderzoek. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatriëche patiënten namen de piekplasmaconcentraties (C_{max}) en de systemische blootstelling (AUC_{0-t}) af met respectievelijk circa 33 % en 40 %, vergeleken met volwassen diabetespatiënten die 14 dagen lang tweemaal daags herhaalde doses van 500 mg kregen. Aangezien de dosis individueel getitreerd wordt op basis van glykemische regulering, is dit van beperkt klinisch belang

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-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, reproductietoxiciteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidone K-30

Maïszetmeel

Silica, colloïdaal watervrij

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Opadry wit 04G58897 bestaande uit:

Hypromellose 15cP, talk, titaniumdioxide (E 171), macrogol 6000, propyleenglycol

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

De tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium blisterverpakkingen of in een witte, opake HDPE-tablettencontainer met een sluiting van inductieverzegelde folie.

Blisterverpakkingen: 1 (x100), 9, 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 500, 600 of 1.000 filmomhulde tabletten.

HDPE-tablettencontainers: 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 400, 500, 600 of 1.000 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

USV Europe Limited.

The Podium, 1 Eversholt Street,

Euston, London NW1 2DN, United Kingdom.

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

RVG 102754

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

3 augustus 2010

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7
28 februari 2011