

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Disper Mylan 500 mg, dispergeerbare tabletten
Metformine HCl Disper Mylan 850 mg, dispergeerbare tabletten
Metformine HCl Disper Mylan 1000 mg, dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metformine HCl Disper Mylan 500 mg:

Elke tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine.

Metformine HCl Disper Mylan 850 mg:

Elke tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 662,9 mg metformine.

Metformine HCl Disper Mylan 1000 mg:

Elke tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 780 mg metformine.

Hulpstoffen: zwaveldioxide (E220), maltodextrine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tabletten

Metformine HCl Disper Mylan 500 mg:

Gemarmerd witte, ronde, dispergeerbare tabletten.

Metformine HCl Disper Mylan 850 mg:

Gemarmerd witte, ronde, dispergeerbare tabletten.

Metformine HCl Disper Mylan 1000 mg:

Gemarmerd witte, langwerpige, dispergeerbare tabletten met op elke zijde één streep.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- ***Bij volwassenen*** kan Metformine HCl Disper Mylan als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- ***Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten*** kan Metformine HCl Disper Mylan als monotherapie of in combinatie met insuline gebruikt worden.

Er is een vermindering van complicaties aangetoond bij volwassen type-II-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:

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:

- De gebruikelijke aanvangsdosering is één tablet van 500 mg of 850 mg 2 à 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.
- De dosering wordt na 10 tot 15 dagen op basis van de bloedsuikerspiegel aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.
- De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g per dag, verdeeld over 3 doseringen.
- 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 aanvangsdosering van 1 tablet van 500 mg of 850 mg 2 à 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosespiegel 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 of in combinatie met insuline

Metformine HCl Disper Mylan kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.

De gebruikelijke startdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden aan de hand van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2 g per dag, in twee of drie giften.

Bij patiënten die een hoge dosis metformine (2 tot 3 gram per dag) toegediend krijgen, is het mogelijk 2 tabletten Metformine HCl Disper Mylan 500 mg te vervangen door 1 tablet Metformine HCl Disper Mylan 1000 mg.

Wijze van toediening:

Oraal gebruik

De tablet dient met water ingenomen te worden. Bij patiënten die moeilijkheden hebben met slikken, met name bij kinderen en ouderen, kan men de tablet voor inname in water uiteen laten vallen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metforminehydrochloride of één van de hulpstoffen.
- Diabetische keto-acidose, precoma diabeticum.
- Nierfalen of nierdysfunctie (serumcreatinine klaring < 60 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
 - dehydratie,
 - ernstige infectie,
 - shock;
 -
- Acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of pulmonaire insufficiëntie,
 - recent hartinfarct,
 - shock;
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

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 tevens nauwgezet andere risicofactoren te beoordelen, zoals: slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnostiek:

Er moet rekening worden gehouden met het risico op lactaatacidose in het geval van niet-specifieke symptomen zoals spierkrampen in combinatie met maagdarmklachten zoals abdominale pijn en/of ernstige asthenie.

Dit kan worden gevolgd door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie en 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 creatinineklaring (deze kan worden geschat uit de serumcreatinine waarde met behulp van de Cockcroft-Gault formule) 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 creatinineklaringswaarde tegen de ondergrens zit en bij ouderen.

Bij oudere patiënten 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 geneesmiddel (NSAID).

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen:

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan tot nierfalen leiden. Dit kan accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactatacidose veroorzaken. De behandeling met metforminehydrochloride dient voorafgaand aan of op het moment van het onderzoek te 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).

Chirurgische ingrepen:

De behandeling met metforminehydrochloride dient 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele, spinale of peridurale anesthesie te worden onderbroken. Daarnaast dient de behandeling normaal gesproken niet eerder dan 48 uur na de ingreep of na orale voedingsinname te worden hervat en alleen nadat de nierfunctie is gecontroleerd en normaal is bevonden.

Kinderen en adolescenten:

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

Er is geen effect waargenomen op de groei en de puberteit tijdens gecontroleerde klinische studies gedurende een jaar, maar er zijn geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow up aangeraden naar het effect van metforminehydrochloride op deze parameters bij kinderen die met metforminehydrochloride behandeld worden, met name bij kinderen die nog niet in de puberteit zijn.

Kinderen tussen 10 en 12 jaar:

Slechts 15 kinderen tussen 10 en 12 jaar werden geïncludeerd in de gecontroleerde klinische studie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metforminehydrochloride bij kinderen tussen 10 en 12 jaar niet verschilde van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen, wordt bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Patiënten dienen door te gaan met hun dieet met een regelmatige verdeling van inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearm dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metforminehydrochloride alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, men moet echter oppassen wanneer metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitinides).

Hulpstoffen: vanwege maltodextrine (bron van glucose) dienen patiënten met een zeldzame malabsorptie van glucose/galactose dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet worden aangeraden:

Alcohol:

Toegenomen risico van lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging, met name in geval van:

- vasten of ondervoeding,
- leverinsufficiëntie.

Vermijd het gebruik van alcohol en alcoholhoudende geneesmiddelen.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

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 voor 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:

Geneesmiddelen met een intrinsieke hyperglykemische werking, zoals glucocorticosteroiden (systemisch en lokale toediening), en sympathicomimetica. 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 de betreffende geneesmiddelen aan.

Diuretica, met name lisdiuretica, kunnen het risico op lactaatacidose verhogen, omdat deze de renale functie verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of chronische diabetes) wordt geassocieerd met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen en perinatale sterfte.

Een beperkt aantal gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico op congenitale afwijkingen. Uit dieronderzoek is geen schadelijk effect gebleken tijdens de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Indien de patiënt zwanger wenst te worden en zwanger is, dan wordt aanbevolen dat de diabetes niet wordt behandeld met metformine, maar met insuline. Dit om de bloedsuikerspiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico van misvormingen van de foetus te verminderen.

Borstvoeding

Metforminehydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen gevonden bij baby's of jonge kinderen die borstvoeding kregen. Echter, het geven van borstvoeding tijdens behandeling met metformine hydrochloride wordt niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn. Er dient gekozen te worden om te stoppen met borstvoeding of te stoppen met het gebruik van metforminehydrochloride, waarbij het voordeel van de borstvoeding moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine wanneer het wordt toegediend in doses zo hoog als 600 mg/kg/dag, die ongeveer drie keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak vergelijkingen is.

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

Metformine HCl Disper Mylan als monotherapie leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op het vermogen voertuigen te besturen en machines te bedienen.

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

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de start van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust, die in de meeste gevallen spontaan verdwijnen. Om ze te voorkomen is het raadzaam om metformine te nemen in 2 of 3 dagelijkse doseringen en langzaam opvoeren van de doses.

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: $< 1/10.000$.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden:

- lactaatacidose (zie rubriek 4.4);
- afname van de vitamine B12 absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Er dient rekening gehouden te worden met een dergelijke etiologie als een patiënt megaloblastische anemie vertoont.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- smaakstoornis.

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:

- enkele meldingen van afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis. Deze klachten verdwijnen na het staken van behandeling met metforminehydrochloride.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- huidreacties, zoals erytheem, pruritus en urticaria.

Pediatische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte pediatische 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.

Hulpstoffen

Zwaveldioxide kan overgevoelighedsreacties veroorzaken, zoals anafylactische reacties en bronchospasmen.

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 metforminehydrochloride of aanwezigheid van een geassocieerd risico 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: ORALE ANTIDIABETICA, 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 productie van glucose 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 resorptie van glucose in de darmen.

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metforminehydrochloride verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUT).

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

Bij de mens heeft metforminehydrochloride een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metforminehydrochloride verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

Klinische werkzaamheid:

Een prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedplasmaregulatie bij volwassenen met type-II-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 insulinemonotherapie (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 ($p=0,01$).

Voor metforminehydrochloride gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten is het klinisch voordeel niet aangetoond.

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.

Pediatrische patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische studies in een beperkte pediatrie 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 in ongeveer 2,5 uur (t_{max}) een maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van metforminehydrochloride na toediening van tabletten van 500 mg of 850 mg is ongeveer 50 à 60% bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 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 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 de verlaging van deze parameters 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 (Vd) ligt tussen 63-276 liter.

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.

Pediatrische patiënten:

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatrische 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 tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatriche 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

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, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 30, microkristallijne cellulose, natriumsaccharine, natriumbenzoaat, gepregelatiniseerd maïszetmeel, citroensmaak (alpha-pineen, beta-pineen, myrceen, limoneen, gamma-terpineen, neral, geranial, maltodextrine, acacia, butylhydroxyanisol, zwaveldioxide (E220)).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

500 mg:

30, 40, 50, 60, 90, 100, 150, 180, 200 of 270 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/PVDC/Aluminium) of (Aluminium/Aluminium).

850 mg:

30, 50, 60, 90, 100, 150, 180 of 270 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/PVDC/Aluminium) of (Aluminium/Aluminium).

1000 mg:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 150, 180 of 270 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/PVDC/Aluminium) of (Aluminium/Aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

RVG 103133 – 500 mg
RVG 103134 – 850 mg
RVG 103135 – 1000 mg

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

8 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 5.1, 5.2; 22 oktober 2010.