

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

500 mg: witte ronde, bolvormige, filmomhulde tablet, blanco aan beide zijden. Diameter is circa 12.0 mm.

850 mg: witte, ronde, bolvormige, filmomhulde tablet, aan beide zijden blanco. Diameter is circa 13,5 mm.

1000 mg: witte, ovale, filmomhulde tablet, met inscriptie "MF" en "3" aan één kant van de tablet, gescheiden door een breukstreep, en "G" aan de andere kant van de tablet. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

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

Volwassenen:

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:

- De gebruikelijke aanvangsdosering is 1 tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 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 drie 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 aanvangsdosering van 1 tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 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 en combinatie met insuline

- Metformine HCl Mylan kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metforminehydrochloride of voor één van de hulpstoffen.
- Keto-acidose, precoma diabeticum.
- Nierfalen of nierdysfunctie (creatinine klaring < 60mL/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 door 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:

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 een comateuze toestand. De laboratoriumdiagnostiek steunt op: een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel van meer dan 5mmol/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 serumcreatininewaarde met behulp van de Cockcroft-Gault formule) voor de aanvang van de behandeling te worden bepaald en daarna regelmatig te worden gecontroleerd:

- minstens een keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie,
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de waarde van de creatinine klaring tegen de ondergrens van de normale waarde zit en bij ouderen.

Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaker voor en is deze 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 NSAIDs.

Toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen

Omdat intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen bij radiologisch onderzoek tot nierfalen kan leiden, dient de behandeling met metforminehydrochloride voor 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. De therapie dient niet eerder dan 48 uur na de ingreep of het hervatten van orale voeding te worden hervat en uitsluitend wanneer een normale nierfunctie is vastgesteld.

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 van metforminehydrochloride 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 geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische studie 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 bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Alle 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 nooit hypoglykemie, men moet echter oppassen wanneer het in combinatie wordt gebruikt met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonyleureumderivaten of meglitinides).

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 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 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

Glucocorticosteroiden (systemisch en lokale toediening) en sympathicomimetica 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 de betreffende geneesmiddelen aan.

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

4.6 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 ook rubriek 5.3).

Indien de patiënte van plan is zwanger te worden en ook gedurende de zwangerschap dient de diabetes niet met metforminehydrochloride maar met insuline te worden behandeld om de bloedsuikerspiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico van misvorming van de foetus door abnormale bloedglucosewaarden 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 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.

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 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

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van metforminehydrochloride. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$), ($< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$), ($< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$), ($< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: afname van de vitamine B12 absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metforminehydrochloride. Deze etiologie moet worden overwogen wanneer een patiënt megaloplastische anemie vertoont.

Zeer zelden: lactaatacidose (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: smaakstoornissen

Maagdarmstelselaandoeningen:

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 twee of drie dagelijkse doseringen tijdens of na de maaltijd te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: geïsoleerde gevallen van abnormale leverfunctietests of hepatitis zijn gemeld die verdwenen na het stoppen van metforminehydrochloride.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

Kinderen en adolescenten:

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in 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 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 hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucoseverlagende middelen, exclusief insuline. 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 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) die op dit moment bekend zijn.

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 bloedglucose controle bij 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 metforminehydrochloride groep (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.

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 tabletten van 500 mg of 850 mg is ongeveer 50-60% 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 metformine-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 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 (V_d) 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 metforminehydrochloride spiegels in het plasma.

Kinderen en adolescenten:

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatrische 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 pediatrische 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

Uit preklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeenpotentieel, reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon K-30

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Macrogol 400 en 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar

HDPE flacons: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metformine HCl Mylan, filmomhulde tabletten worden verpakt in blisters (PVC Aluminium) van 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100 en 120 tabletten en flacons (HDP, high density polyethyleen) met kap (polypropyleen) van 180, 200, 300, 400 en 500 tabletten.

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

Nederland

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

Metformine HCl Mylan 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 103638

Metformine HCl Mylan 850 mg, filmomhulde tabletten RVG 103639

Metformine HCl Mylan 1000 mg, filmomhulde tabletten RVG 103640

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 14 augustus 2011.