

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metformine Mylan 500 mg filmomhulde tabletten

Metformine Mylan 850 mg filmomhulde tabletten

Metformine 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, normaal convexe, filmomhulde tabletten, blanco langs beide zijden. Diameter ongeveer 12,0 mm.

850 mg: witte, ronde, normaal convexe, filmomhulde tabletten, blanco langs beide zijden. Diameter ongeveer 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 2-diabetes, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedsuikerspiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

- Bij volwassenen kan Metformine Mylan filmomhulde tabletten als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine Mylan filmomhulde tabletten 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 een falend dieet behandeld worden met metforminehydrochloride als eerstelijns-therapie (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

**Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR ≥ 90 ml/min) :***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.

Bij patiënten die metformine in een hoge dosering (2 tot 3 gram per dag) krijgen, kunnen twee Metformine Mylan filmomhulde tabletten van 500 mg vervangen worden door één Metformine Mylan filmomhulde tablet van 1.000 mg.

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.

**Nierinsufficiëntie:**

De GFR moet worden bepaald voordat er een behandeling wordt gestart met producten die metformine bevatten, en vervolgens dient dit minstens eenmaal per jaar te gebeuren. Bij patiënten die een verhoogd risico op verdere progressie van de nierinsufficiëntie hebben en bij ouderen moet de nierfunctie vaker gecontroleerd worden, bijv. om de 3 tot 6 maanden.

GFR ml/min	Totale maximale dagdosis (te verdelen over 2-3 doses per dag)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Verlaging van de dosis kan worden overwogen in relatie tot de verslechterende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4), moeten worden gecontroleerd voordat de start van de behandeling met metformine wordt overwogen. De startdosis bedraagt hoogstens de helft van de maximumdosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

**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 Mylan filmomhulde tabletten 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.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactatacidose, diabetische ketoacidose)
- Diabetisch precoma
- Ernstig nierfalen (GFR <30 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

##### **Lactatacidose:**

Lactatacidose, een zeer zeldzame maar ernstige stofwisselingscomplicatie, treedt meestal op bij acute verslechtering van de nierfunctie, cardiorespiratoire ziekte of sepsis. Bij een acute verslechtering van de nierfunctie treedt accumulatie van metformine op en stijgt het risico op lactatacidose.

In geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde inname van vocht) dient metformine tijdelijk te worden stopgezet en wordt aangeraden contact op te nemen met een arts.

Voorzichtigheid is geboden als geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen doen verslechteren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) worden gestart bij patiënten die behandeld worden met metformine. Andere risicofactoren voor lactatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, onvoldoende gecontroleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en alle omstandigheden die verband houden met hypoxie, en daarnaast een gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die lactatacidose kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen over het risico op lactatacidose geïnformeerd te worden. Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. In geval van verdachte symptomen moet de patiënt de inname van metformine stopzetten en onmiddellijk een arts raadplegen. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een gedaalde bloed-pH (< 7,35), stijging van de plasmaconcentratie van lactaat (> 5mmol/l) en een stijging van de anion gap en de verhouding lactaat/pyruvaat.

Bij vermoeden van 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:**

De GFR dient voor de start van de behandeling en vervolgens regelmatig te worden gecontroleerd, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR < 30 ml/min en dient tijdelijk te worden stopgezet als er omstandigheden zijn die invloed hebben op de nierfunctie, zie rubriek 4.3.

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 een niet-steroidaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID).

### **Hartfunctie:**

Patiënten met hartfalen hebben een hoger risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen kan metformine gebruikt worden met regelmatige controle van de hart- en nierfunctie.

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

### *Toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen*

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan een door contrastmiddelen geïnduceerde nefropathie veroorzaken, met als gevolg accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose. De behandeling met metforminehydrochloride moet voor of op het moment van het beeldvormend onderzoek worden onderbroken en mag pas minstens 48 uur na het onderzoek worden hervat, op voorwaarde dat de nierfunctie is gecontroleerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

### *Chirurgische ingrepen*

De behandeling met metforminehydrochloride dient op het moment van chirurgie onder algehele, spinale of epidurale anesthesie te worden onderbroken. De therapie dient niet eerder dan 48 uur na de ingreep of het hervatten van orale voeding te worden hervat, op voorwaarde dat de nierfunctie is gecontroleerd en stabiel is bevonden.

### **Kinderen en adolescenten:**

De diagnose van type 2 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 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 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 geen hypoglykemie, maar men moet oppassen wanneer het in combinatie wordt gebruikt met insuline of andere orale antidiabetica (b.v. sulfonyleureumderivaten of meglitiniden).

De arts moet de patiënt op de risico's en verschijnselen van lactaatacidose attent maken.

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

### *Combinaties die niet worden aangeraden*

#### *Alcohol*

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

- vasten, ondervoeding of een verminderde leverfunctie.

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken 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 beeldvormend onderzoek worden onderbroken en mag pas minimaal 48 uur na het onderzoek worden hervat, op voorwaarde dat de nierfunctie gecontroleerd is en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

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

Sommige geneesmiddelen kunnen een negatieve invloed hebben op de nierfunctie, waardoor het risico op lactaatacidose kan toenemen, bijv. NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke producten in combinatie met metformine worden gestart of gebruikt, is een nauwgezette monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

#### *Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglykemische activiteit (bv. glucocorticoïden (systemische en plaatselijke toedieningsweg) en sympathicomimetica)*

Er kan een frequentere controle van de bloedglucose noodzakelijk zijn, vooral bij de start van de behandeling. Indien nodig wordt de dosering van metformine aangepast tijdens de behandeling met en na stopzetting van het betreffende geneesmiddel.

#### *Organische kationtransporters (OCT)*

Metformine is een substraat van de beide transporters OCT1 en OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met

- remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de doeltreffendheid van metformine verminderen.
- remmers van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en de doeltreffendheid van metformine verhogen.
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie via de nieren van metformine verminderen en zo tot een stijging van de plasmaconcentratie van metformine leiden.
- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de doeltreffendheid en de eliminatie via de nieren van metformine veranderen.

Voorzichtigheid is dan ook geboden, met name bij patiënten met een nierfunctiestoornis, indien deze geneesmiddelen gelijktijdig met metformine worden toegediend, omdat de plasmaconcentraties van metformine kunnen stijgen. Indien nodig kan een aanpassing van de dosis van metformine worden overwogen, aangezien OCT-remmers/-induceerders de doeltreffendheid van metformine kunnen veranderen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico op congenitale afwijkingen. Uit dieronderzoek blijkt geen schadelijk effect met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de geboorte of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Wanneer de patiënt van plan is om zwanger te worden en tijdens de zwangerschap, wordt aanbevolen om diabetes niet te behandelen met metformine, maar moet insuline gebruikt worden om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden om het risico te beperken op misvormingen van de foetus.

#### Borstvoeding

Metforminehydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen bijwerkingen waargenomen in met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Vermits er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met metforminehydrochloride. Er moet een beslissing genomen worden over beëindiging van de borstvoeding, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding en het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind.

#### Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine in doses tot 600 mg/kg/dag, wat ongeveer drie keer hoger is dan de maximale dagelijkse aanbevolen dosis voor mensen op basis van vergelijkingen van het lichaamsoppervlak.

### **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 of meglitiniden), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bij de start van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Om ze te voorkomen, wordt aanbevolen om metformine in 2 tot 3 doses per dag in te nemen en de doses geleidelijk te verhogen.

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 metformine. Deze etiologie moet worden overwogen wanneer een patiënt komt met megaloblastische anemie.

Lactatacidose (zie rubriek 4.4).

#### Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:* smaakstoornissen

#### Maag-darmstelselaandoeningen:

*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 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.

Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte pediatrie populatie in de leeftijd van 10 tot 16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, waren de gemelde bijwerkingen wat betreft de aard en de ernst vergelijkbaar met de gemelde bijwerkingen bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerking te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel (website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), email [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)).

## **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.

Werkingsmechanisme

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 glycogeensynthase.

Metforminehydrochloride verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUT's) die op dit moment bekend zijn.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies was het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of 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 en veiligheid:

Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucose controle bij volwassen patiënten 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 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 en 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 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 van een metforminetablet wordt een maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) bereikt na ongeveer 2,5 uur ( $t_{max}$ ). 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  $\mu\text{g/ml}$ . Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metforminehydrochloride ( $C_{max}$ ) niet boven de 5  $\mu\text{g/ml}$ , zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekplasmaconcentratie met 40%



geconstateerd, een vermindering van 25% van de AUC (area under the curve) en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie. De klinische relevantie van deze bevindingen 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 verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten lijken een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde distributievolume ( $V_d$ ) ligt tussen 63-276 liter.

#### Biotransformatie:

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

#### Eliminatie:

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 schijnbare uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring. Zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, wat leidt tot verhoogde metforminehydrochloridespiegels in het plasma.

#### Kenmerken bij specifieke patiëntengroepen

##### Nierinsufficiëntie

De beschikbare gegevens over patiënten met een matig ernstige nierinsufficiëntie zijn schaars en er kon geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Daarom moet de dosis worden aangepast volgens de klinische doeltreffendheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

##### Pediatrische patiënten:

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 piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) 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**

36 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Metformine Mylan filmomhulde tabletten worden verpakt in blisterverpakkingen (PVC Aluminium) van 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 en 180 tabletten en flessen (HDPE, high density polyethyleen) met doppen (polypropyleen) van 30, 100, 180, 200, 300, 400, 500 en 1000 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 bvba/sprl  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

Metformine Mylan 500 mg filmomhulde tabletten:	BE360787 (blisterverpakking) BE360796 (fles)
Metformine Mylan 850 mg filmomhulde tabletten:	BE360805 (blisterverpakking) BE360814 (fles)
Metformine Mylan 1000 mg filmomhulde tabletten:	BE360823 (blisterverpakking) BE360832 (fles)

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

07/2017

Datum van de goedkeuring van de tekst: 12/2017