
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformax 850 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 662.9 mg metformine base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, filmomhulde tablet met aan beide kanten een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type 2 diabetes mellitus, in het bijzonder bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

- Bij volwassenen kan Metformax 850 mg als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformax 850 mg 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 $\geq$ 90 ml/min)

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica

De gebruikelijke aanvangsdosis is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.

De dosering wordt na 10 tot 15 dagen op basis van bloedglucosespiegelbepalingen aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g per dag, genomen in 3 giften.

Indien wordt overwogen over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: stop de toediening van het andere geneesmiddel en start met metforminehydrochloride in de bovengenoemde dosering.

Combinatie met insuline

Metforminehydrochloride en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere bloedglucosespiegelcontrole.

Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke aanvangsdosis van 500 mg of 850 mg 2 of 3 keer per dag toegediend, terwijl de insulinedosering op basis van bloedglucosespiegelbepalingen wordt aangepast.

Oudere patiënten

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

Nierinsufficiëntie

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bv. iedere 3- 6 maanden.

GFR ml/min	Totale maximale dagdosis (dient te worden verdeeld in 2-3 dagdoses)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontraïndiceerd.

Pediatrische patiënten

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformax 850 mg kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden aan de hand van bloedglucosespiegel-bepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 2000 mg per dag, in 2 of 3 giften.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose), precoma diabeticum.
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij een risico op verandering van de nierfunctie bestaat, zoals: dehydratatie, ernstige infectie, shock.
- Acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, zoals:

hartfalen of pulmonaire insufficiëntie, recent myocardiinfarct, shock.

- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Diagnostiek

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Artsen moeten de patiënten waarschuwen voor het risico op en de symptomen van lactaatacidose.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dient de GFR te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2.:

- minstens één keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie,
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de creatinineklaringwaarde aan de ondergrens van de normale waarden zit en bij ouderen.

Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met een GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Bij ouderen komt een verminderde nierfunctie vaak voor en deze is asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarin kans op een wijziging 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 middel (NSAID).

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en

een verhoogd risico op lactatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Alle patiënten dienen hun dieet met gelijkmatige verdeling van de koolhydrateninname gedurende de dag voort te zetten. Patiënten met overgewicht dienen door te gaan met hun caloriearm dieet.
- De gebruikelijke laboratoriumtesten voor diabetescontrole moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, maar men dient op te passen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bv. sulfonyleureumderivaten of meglitiniden).
- Metformine kan de serumlevels van vitamine B12 verlagen. Het risico op een verlaagd gehalte van vitamine B12 neemt toe bij toenemende dosis aan metformine, behandelingsduur, en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze een tekort aan vitamine B12 veroorzaken. Indien er een vermoeden is van een tekort aan vitamine B12 (zoals anemie of neuropathie), dienen de serumniveaus van vitamine B12 gecontroleerd te worden. Periodieke monitoring van het vitamine B12-gehalte kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor een tekort aan vitamine B12. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en er geen contra-indicatie is. Een passende corrigerende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet dan ook toegediend worden in overeenkomst met de huidige klinische richtlijnen.

Pediatrische patiënten

De diagnose van type 2 diabetes mellitus dient bevestigd te worden alvorens de behandeling met metformine te starten.

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

Kinderen tussen 10 en 12 jaar

Slechts 15 kinderen tussen 10 en 12 jaar werden geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie. Vermijd het gebruik van alcoholische dranken of alcoholhoudende geneesmiddelen.

Joodhoudende contrastmiddelen

Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen leiden, met als mogelijk gevolg opstapeling van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met een intrinsieke hyperglykemische activiteit (zoals glucocorticoiden (systemisch en lokaal toegediend) en sympathicomimetica): Het kan vooral in het begin van de behandeling nodig zijn om de bloedglucosespiegel vaker te meten. Pas, indien noodzakelijk, de metforminedosering aan tijdens de behandeling met het respectievelijke geneesmiddel en na het staken ervan.

Geneesmiddelen getransporteerd door de Organic Cation Transporters-1 en 2:

Metformine is een substraat van beide transporters, OCT1 en OCT2.
Gelijktijdige inname van metformine met

- Inhibitoren van OCT1 (zoals verapamil) kunnen de werkzaamheid van metformine verminderen.
 - Inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kunnen de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verhogen.
 - Inhibitoren van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kunnen de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- Inhibitoren van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kunnen de werkzaamheid en de renale eliminatie van metformine wijzigen.

De plasmaspiegel van metformine (1000 mg tweemaal daags) werd met een factor 1,4 en 1,8 verhoogd in patiënten met type 2 diabetes mellitus wanneer het samen met respectievelijk 500 mg en 1000 mg ranolazine tweemaal daags werd ingenomen.

In een onderzoek bij zeven normale gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat cimetidine 400 mg tweemaal daags een verhoging gaf van de systemische blootstelling aan metformine (AUC) met 50% en van de C_{max} met 81%.

Voorzichtigheid is daarom geboden, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie, wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met metformine worden toegediend, omdat de plasmaconcentratie van metformine kan toenemen. Indien nodig kan dosisaanpassing van metformine worden overwogen, aangezien OCT-inhibitoren/inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde hyperglykemie in de periconceptionele fase en tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, zwangerschapsverlies, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en perinatale sterfte. Het is belangrijk om de bloedglucosespiegel tijdens de zwangerschap zo dicht mogelijk bij de normale waarde te houden om het risico op ongunstige gevolgen van hyperglykemie voor moeder en kind te beperken.

Metformine passeert de placenta in concentraties die even hoog kunnen zijn als de maternale.

Vele gegevens van zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelden) uit een register gebaseerde cohortstudie en gepubliceerde data (meta-analyses, klinische studies en registers) wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap.

Er is beperkt en niet overtuigend bewijsmateriaal over het effect van metformine op het gewicht op lange termijn van in utero blootgestelde kinderen. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot 4 jaar bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld, hoewel de gegevens over de resultaten op lange termijn beperkt zijn.

Indien klinisch noodzakelijk kan het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap en in de periconceptionele fase overwogen worden als aanvulling op of als alternatief voor insuline.

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen van metformine aangetoond bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde moeders. Aangezien er echter slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met metformine. Er moet beslist worden over de stopzetting van borstvoeding, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding en het mogelijk risico op bijwerkingen voor het kind.

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van metformine. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Ze^{er} vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Ze^{er} zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:

- Daling van/tekort aan vitamine B12 (zie rubriek 4.4)

Ze^{er} zelden:

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:

- Smaakverstoring.

Maagdarmstelselaandoeningen

Ze^{er} 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

Ze^{er} zelden:

- Geïsoleerde meldingen van afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van de behandeling met metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Ze^{er} zelden:

- Huidreacties zoals erytheem, pruritus en urticaria.

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 metformine of gelijktijdige risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucoseverlagende middelen, excl. insulines, biguaniden
ATC-code: A10BA02

Werkingsmechanisme

Metformine 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 absorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUTs) tot nu toe gekend.

Farmacodynamische effecten

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insuline-afschiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

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

In klinische studies werd het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of bescheiden gewichtsverlies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassenen met type 2 diabetes aangetoond.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metforminehydrochloride na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico op 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 sulfonyleureumderivaten- of insulinemonotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit: metforminehydrochloride 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen /1000 patiënt-jaren, $p = 0,017$;
- 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 sulfonyleureum-derivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico op myocardiinfarct: metformine hydrochloride 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Het klinisch voordeel is niet aangetoond voor metforminehydrochloride gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonyleureumderivaten.

Bij type 1 diabetes werd 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 bij 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 een orale dosis van metforminehydrochloride is de T_{max} 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid na toediening van tabletten met 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride is ongeveer 50 à 60 % bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de faeces 20-30 %.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen dosering en doseringsschema's 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 metformine (C_{max}) niet boven de 4 microgram/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 metforminehydrochloride werd een afname van de piekconcentratie met 40 % geconstateerd, een vermindering van 25 % van de AUC (area under the curve) en een verlenging met 35 minuten tot de piekconcentratie. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine 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 en 276 l.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, dit geeft aan dat metformine 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 evenredig met de creatinineklaring verminderd, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels 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 metforminehydrochloride tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten, werd de piekconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC_{0-4}) 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 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

Tabletkern:

Colloïdaal watervrij silica
Povidon
Macrogol 4000
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Opadry II 85F29116 clear (bevat polyvinylalcohol, macrogol 3350, talk)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in blisterverpakking.
Verpakkingen met 40 of 120 filmomhulde tabletten en eenheidsverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Menarini Benelux N.V./S.A.
De Kleetlaan 3
B-1831 Machelen

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

België
BE195264

Luxemburg
Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2004068285
Nationale nummers:

- Metformax 850 mg – 40 tabletten: 0289283
- Metformax 850 mg – 120 tabletten: 0289297
- Metformax 850 mg – 120 tabletten unit dose: 0290396

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 1998
Datum van laatste verlenging: 14 juni 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025

Goedkeuringsdatum: 06/2025