

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg, filmomhulde tabletten  
Metformine HCl Sandoz tablet 850 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### *Werkzaam bestanddeel*

Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg, filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine als base.

Metformine HCl Sandoz tablet 850 mg, filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet Metformine HCl Sandoz tablet 850 mg bevat 850 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 662,9 mg metformine als base.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg, filmomhulde tabletten  
Witte, langwerpige filmomhulde tablet met een breukgleuf aan beide zijden en aan een zijde de inscriptie "M 500". De filmomhulde tabletten kunnen in twee gelijke helften verdeeld worden.

Metformine HCl Sandoz tablet 850 mg, filmomhulde tabletten  
Witte, langwerpige filmomhulde tablet met een breukgleuf aan beide zijden en aan een zijde de inscriptie "M 850". De filmomhulde tabletten kunnen in twee gelijke helften verdeeld worden.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- Bij volwassenen kan Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg/ 850 mg gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg/ 850 mg gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met insuline.

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

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

*Volwassenen:*

- Monotherapie en combinatie met andere antidiabetica De gebruikelijke aanvangsdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride, 2 à 3 keer per dag tijdens of na de maaltijd ingenomen. Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximum aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g per dag.
- Als wordt overwogen om over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: staak het gebruik van het andere middel en start met metformine in de bovengenoemde dosering.

#### *Combinatie met insuline*

Metformine en insuline kunnen in combinatietherapie worden gebruikt voor een betere regulering van de bloedglucosespiegel. Metforminehydrochloride wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 500 mg of 850 mg 2 à 3 keer per dag ingenomen, terwijl de insulinedosering op basis van de bloedglucosebepalingen wordt aangepast.

#### *Ouderen:*

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

#### *Kinderen en adolescenten*

Monotherapie en combinatie met insuline

- Metformine kan worden gebruikt door kinderen vanaf 10 jaar en door adolescenten
- De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg eenmaal daags, gegeven tijdens of na de maaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximum aanbevolen dosering van metforminehydrochloride is 2 g per dag, ingenomen in 2 of 3 doses.

### **4.3. Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor metformine of een van de hulpstoffen.
- Diabetische ketoacidose, precoma diabeticum.
- Nierfalen of nierdysfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min).
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals:
  - Uitdroging
  - Ernstige infectie
  - Shock
  - Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4 ).
- Een acute of chronische aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
  - Hartfalen of pulmonale insufficiëntie
  - Recent myocardinfarct
  - Shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.
- Borstvoeding.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Melkzuuracidose**

Melkzuuracidose is een zeldzame maar ernstige metabole complicatie (hoge mortaliteit wanneer niet onmiddellijk behandeld) die zich kan voordoen door stapeling van metformine. Gemelde gevallen van melkzuuracidose bij patiënten die metformine gebruiken, hadden hoofdzakelijk betrekking op diabetespatiënten met significante nierinsufficiëntie. De

incidentie van melkzuuracidose kan en moet verminderd worden door ook andere risicofactoren te beoordelen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en elke aandoening die gepaard gaat met hypoxie.

### **Diagnose**

Het risico op melkzuuracidose moet worden overwogen wanneer zich specifieke verschijnselen voordoen, zoals spierkrampen met spijsverteringsstoornissen als buikpijn en ernstige asthenie. Melkzuuracidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn en hypothermie, gevolgd door coma. De diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel van meer dan 5 mmol/l, toename van de anion gap en toegenomen verhouding melkzuur/pyruvaat.

Bij verdenking op metabole acidose moet het gebruik van metformine gestaakt worden en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

### **Nierfunctie**

Aangezien metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dienen de serumcreatininespiegels bepaald te worden voordat de behandeling wordt ingesteld en regelmatig daarna:

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

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

### **Toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel**

Daar de intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologische onderzoeken tot nierinfalen kan leiden, moet het gebruik van metformine voor of ten tijde van het onderzoek worden gestaakt en mag het pas 48 uur daarna weer worden hervat, mits de nierfunctie opnieuw gecontroleerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.5).

### **Chirurgische ingrepen**

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

### **Kinderen en adolescenten**

De diagnose van type 1 diabetes dient bevestigd te zijn voordat een behandeling met metformine wordt ingesteld.

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

#### **Kinderen tussen de 10 en 12 jaar oud**

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

### **Andere voorzorgen**

Alle patiënten dienen hun dieet voort te zetten, met een gelijkmatige verdeling van de koolhydraten over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energiebeperkte dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumonderzoeken ter controle van de diabetes moeten regelmatig worden verricht. Alleen metformine veroorzaakt geen hypoglykemie, maar voorzorg is geboden wanneer metformine wordt gebruikt in combinatie met insuline of sulfonyleureumderivaten.

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

#### Afgeraden combinaties:

##### *Alcohol:*

Toegenomen risico op melkzuuracidose 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 leiden tot nierfalen, wat resulteert in metforminestapeling en een risico op melkzuuracidose. De behandeling met metformine moet voor of op het moment van het onderzoek worden onderbroken tot 48 uur na het onderzoek en mag alleen worden hervat nadat de nierfunctie is gecontroleerd en normaal is bevonden.

#### Combinaties waarbij voorzorgen vereist zijn.

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

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

### **4.6. Zwangerschap en borstvoeding**

Tot op heden zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Uit dierexperimenteel onderzoek is geen schadelijk effect gebleken met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Als de patiënte zwanger wil worden en gedurende de zwangerschap dient de diabetes niet met metformine maar met insuline te worden behandeld om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico op misvorming van de foetus door abnormale bloedglucosewaarden te verminderen.

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

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

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

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

#### **4.8. Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen tijdens de behandeling met metformine. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

zeer vaak: >1/10;

vaak: > 1/100; <1/10

soms: > 1/1.000; < 1/100;

zelden: > 1/10.000, < 1/1.000

zeer zelden: < 1/10.000, onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

##### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

*Zeer zelden:*

Afname van de vitamine B12-absorptie met een afname van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine . Aanbevolen wordt om deze etiologie in overweging te nemen bij een patiënt met megaloblastaire anemie.

Melkzuuracidose (zie rubriek 4.4)

##### ***Zenuwstelselaandoeningen***

*Vaak:*

Smaakstoornis

##### ***Maagdarmstelselaandoeningen:***

*Zeer vaak:*

Maagdarmstelselaandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen , tijdens of na de maaltijd. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.

##### ***Lever- en galaandoeningen:***

*Onbekend:*

Incidentele meldingen van afwijkende leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van het gebruik van metformine .

##### ***Huid- en onderhuidaandoeningen:***

*Zeer zelden:*

Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

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

#### **4.9. Overdosering**

Zelfs bij doseringen tot 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dergelijke omstandigheden wel melkzuuracidose voordeed. Een hoge overdosering of gelijktijdige risico's kunnen leiden tot melkzuuracidose. Melkzuuracidose is een medisch spoedgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, excl. insulines. Biguaniden, ATC-code: A10BA02

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten en verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- 1) vermindering van glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse;
- 2) in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik;
- 3) vertraging van de glucoseabsorptie door de darm.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op het glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraan glucose-transporters (GLUT) die tot op heden bekend zijn.

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

#### Klinische werkzaamheid:

Het prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS) onderzoek heeft het gunstige effect op de lange termijn van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassen type-II-diabetespatiënten aangetoond.

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

- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p=0,0023$  en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p=0,0034$ .
- een significante afname van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren,  $p=0,017$ ;
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,011$ ) en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten en insulinenomotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );
- een significante afname van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p=0,01$ )

Voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonylureum derivaat is geen klinisch voordeel aangetoond.

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

Gecontroleerde klinische onderzoeken van een beperkte pediatrische populatie van 10-16 jaar oud met type-II-diabetes die gedurende 1 jaar was behandeld, toonden een gelijke respons op het gebied van glykemische regulering als gezien bij volwassenen.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Na een orale dosis metformine wordt  $T_{max}$  in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na inname van een tablet van 500 mg of 850 mg is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

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

Bij de gebruikelijke doseringen en doseringsschema's van metformine worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt; Ze zijn over het algemeen minder dan 1 microgram/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine ( $C_{max}$ ) niet boven de 4 µg/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine . Na gebruik van een dosis van 850 mg werden een 40% lagere piekplasmaconcentratie, een afname met 25% van de AUC ('area under the curve') en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze afnamen is onbekend.

### Verdeling:

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 rode bloedcellen zijn hoogstwaarschijnlijk een secundair compartiment van de verdeling. De gemiddelde  $V_d$  lag tussen 63 en 276 l.

### Stofwisseling:

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn er geen metabolieten geïdentificeerd.

### Eliminatie:

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

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

### Kinderen en adolescenten

Onderzoek met enkele dosis: Na enkele doses metforminehydrochloride 500 mg toonden pediatrische patiënten een gelijksoortig farmacokinetisch profiel als dat waargenomen bij volwassenen.

Onderzoek met meerdere doses: De gegevens zijn beperkt tot één onderzoek: Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten namen de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de systemische blootstelling ( $AUC_{0-t}$ ) af met

respectievelijk circa 33% en 40%, vergeleken met diabetische volwassenen die 14 dagen lang tweemaal daags herhaalde doses van 500 mg ontvingen. Aangezien de dosis individueel getitreerd wordt op basis van glykemische regulering, is dit van beperkt klinisch belang.

### **5.3. Preklinische veiligheidsgegevens**

Preklinische 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 en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Copovidon  
Colloïdaal watervrij silicium  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Titaniumdioxide

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Metformine HCl Sandoz tablet 500 mg:

Polyethyleen flessen met polyethyleen dop met 30, 60, 100, 250, 400 filmomhulde tabletten.  
PVC/PVDC/aluminium of PP/aluminium blisterverpakking met 30, 50, 60, 84, 100, 250 filmomhulde tabletten.

Metformine HCl Sandoz tablet 850 mg:

Polyethyleen flessen met polyethyleen dop met 30, 100, 200, 250, filmomhulde tabletten.  
PVC/PVDC/aluminium of PP/aluminium blisterverpakking met 30, 40, 56, 60, 100, 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Instructies voor gebruik en verwerking en andere instructies.**

Geen bijzondere vereisten

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

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

Sandoz B.V.  
Postbus 10332  
1301 AH Almere

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

RVG 100935 (500 mg)  
RVG 100936 (850 mg).

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

5 februari 2009

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

Laatste gedeeltelijke herziening 20 oktober 2010, betreft rubriek 2 en 6.1