

## DUTCH VERSION OF THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### Metformine HCl 850 A filmomhulde tabletten 850 mg

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl 850 A filmomhulde tabletten 850 mg

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 663 mg metformine.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, dubbelconvex, filmomhulde tabletten, met inscriptie “A” aan één kant en met “61” aan de andere kant.

#### 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 850 A als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine HCl 850 A 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 metformine als eerstelijns-therapie (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

## 4.2. Dosering en wijze van toediening

### Volwassenen :

#### *Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica*

- De gemiddelde aanvangsdosering is 1 tablet 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 metformine is 3 g per dag.
- Indien wordt overwogen over te stappen van een ander oraal antidiabeticum: stop de toediening 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 bloedglucosespiegelcontrole. Metformine wordt in de gebruikelijke aanvangsdosering van 1 tablet 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 metformine aan de nierfunctie te worden aangepast. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

### Kinderen en adolescenten

#### *Monotherapie en combinatie met insuline*

- Metformine HCl 850 A kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is één tablet van 500 mg of 850 mg éénmaal daags tijdens of na de maaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden aan de hand van bloedglucosebepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metformine is 2 g per dag, in twee of drie giften.

## 4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metforminehydrochloride of een van de hulpstoffen.
- Keto-acidose, precoma diabeticum.
- Nierfalen of nierdysfunctie (bijvoorbeeld serumcreatinine >135 µmol/l bij mannen en >110 µmol/l bij vrouwen).
- Acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals:
  - dehydratie
  - ernstige infectie

- shock
- Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken:
  - hartfalen of pulmonaire insufficiëntie
  - recent hartinfarct
  - shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.
- Borstvoeding.

#### 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Lactatacidose:**

Lactatacidose is een zeldzame maar ernstige stofwisselingscomplicatie (hoge mortaliteit indien niet vroegtijdig behandeld) die zich kan voordoen bij accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactatacidose 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:**

Lactatacidose 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 5 µmol/l, een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaat ratio. Bij verdenking op metabole acidose moet de toediening van metformine gestopt worden en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

##### **Nierfunctie:**

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dient de serumcreatininewaarde 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 creatininewaarde tegen de bovengrens 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 metformine

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 anesthesie te worden onderbroken en dient normaal gesproken niet eerder dan 48 uur na de ingreep te worden hervat.

### **Kinderen en adolescenten:**

De diagnose van type-II-diabetes dient bevestigd te worden alvorens de behandeling met metformine wordt gestart. Er is geen effect waargenomen op de groei en de puberteit tijdens gecontroleerde klinische studies gedurende een jaar, maar er zijn geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow up aangeraden naar het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die met metformine 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 metformine bij kinderen tussen 10 en 12 jaar niet verschilde van de werkzaamheid en veiligheid bij oudere kinderen, wordt bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar.

### **Andere voorzorgsmaatregelen:**

- Patiënten dienen door te gaan met hun dieet met een regelmatige verdeling van inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearm dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, men moet echter oppassen wanneer metformine wordt gebruikt in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaten.

## **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 metformine en een risico op lactaatacidose.

De behandeling met metformine 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),  $\beta_2$ -agonisten en diuretica* 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 het andere geneesmiddel aan.

*ACE-remmers* kunnen de bloedglucosewaarden verlagen. Pas, indien noodzakelijk, 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 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 metformine 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.

Metformine wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Dergelijke gegevens zijn niet beschikbaar voor de mens en er dient gekozen te 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 gebruiken**

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

Indien metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, repaglinide), 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: zeer vaak:

>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 en incidentele meldingen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: afname van de vitamine B12 absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Deze verandering heeft over het algemeen geen klinische significantie.

Zeer zelden: lactaatacidose (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: metaalachtige smaak

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: mild erytheem bij sommige overgevoelige patiënten

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 metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordeed. Een hoge overdosering van metformine 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 metformine is haemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ORALE ANTIDIABETICA.

(A10BA02: Spijsverteringskanaal en stofwisseling).

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

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 resorptie 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 (GLUT).

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 de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

#### Klinische werkzaamheid

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

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

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (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 van diabetes gerelateerde mortaliteit: metformine 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: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,011$ ), en vergeleken met de gecombineerde sulfonyleureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );

- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

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

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

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

Bij de gebruikelijke dosering en doseringsschema van metformine 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 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. 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 63-276 liter.

### *Metabolisme*

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

### *Uitscheiding*

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 lager evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

### **Kindergeneeskunde**

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metformine toonden pediatrie 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 pediatrie 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 90, magnesiumstearaat.

#### Filmomhulling:

Hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000.

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

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

4 jaar.

**6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

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

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 200, 300 of 400 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVdC/aluminium) strips à 10 tabletten of strips à 14 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6. Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen.

**7. NAAM EN ADRES VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Apothecon B.V.  
Nijverheidsweg 3  
3771 ME Barneveld

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 103320

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

03 november 2008

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft: 6.3      4 december 2008