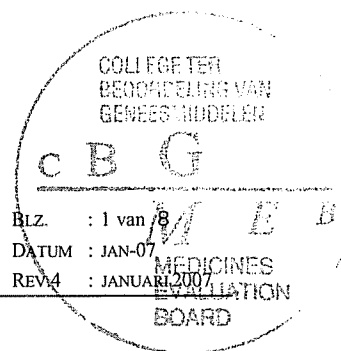


29 NOV 2006

ACTAVIS B.V.

METFORMINE HCl ACTAVIS 500 MG EN 850 MG, TABLETTEN (OMHULD)  
IB1-TEKST  
SMPC



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl ACTAVIS 500 mg, tablet (omhuld)  
Metformine HCl ACTAVIS 850 mg, tablet (omhuld)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metformine HCl Actavis 500 mg resp. 850 bevatten per tablet 500 mg resp. 850 mg metforminehydrochloride, respectievelijk overeenkomend met 390 mg en 662,9 mg metformine.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6. 1.

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet (omhuld).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van type-II-diabetes bij volwassenen, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedsuikerspiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd. Metformine HCl Actavis kan als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.

Er is een vermindering van complicaties aangetoond bij 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

#### Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica

- De gemiddelde aanvangsdosering is 1 tablet 2 á 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.  
De dosering wordt na 10 tot 15 dagen op basis van de bloedsuikerspiegel aangepast. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro intestinale tolerantie verbeteren.  
De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g per dag.
- 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 á 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).

**Kinderen:**

Vanwege gebrek aan gegevens dient Metformine niet te worden toegepast bij kinderen.

**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****Lactaatacidose:**

Lactaatacidose is een zeldzame maar ernstige stofwisselingscomplicatie (hoge mortaliteit indien niet vroegtijdig behandeld) die zich kan voordoen bij accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens nauwgezet andere risicofactoren te beoordelen zoals: slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

**Diagnostiek:**

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door een comateuze toestand. De laboratoriumdiagnostiek steunt op: een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel van meer dan 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 creatinewaarde 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.

#### 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.

#### 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 sulfonyleurenderivaten.

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

#### Afgeraden combinaties

##### 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

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen leiden, wat kan resulteren in een accumulatie van metformine en een risico van 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**

*Glucocorticosteroïden (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 middel voor de moeder.

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

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**

- Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust (>10 %) komen zeer vaak voor, meestal in 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.
- Metaalachtige smaak (3 %) komt vaak voor.
- Bij sommige overgevoelige patiënten wordt matige erytheem gemeld. De incidentie van deze effecten wordt als zeldzaam beschouwd (<0,01 %).
- Een afname van de vitamine B 12 resorptie met een vermindering van serumwaarden is geconstateerd bij patiënten die langdurig met metformine worden behandeld en dit lijkt over het algemeen zonder klinische

significantie (<0,01 %).

- Lactaatacidose (0,03 gevallen/1 000 patiëntjaren) is zeer zeldzaam (zie Rubriek 4.4. - Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### 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 of aanwezigheid van een geassocieerd risico kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. Het meest effectief is hemodialyse van lactaat en metformine.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ORALE ANTIDIABETICA.  
(A1OBAO2: 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 in de spieren;
2. 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 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 sulfonylureumderivaten 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 sulfonylureumderivaten- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );
  - een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1 000 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.

## 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 mcg/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de geobserveerde maximale plasmaconcentraties van metformine ( $C_{max}$ ) niet boven de 4 mcg/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 distributiedeel. De gemiddelde  $V_d$  ligt tussen 63-276 l.

### Metabolisme

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

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit preklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaaldedosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeenpotentieel, reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon; hydroxypropylmethylcellulose; polyethyleenglycol; stearinezuur; colloïdaal siliciumoxide titaandioxide (E171) en gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

De tabletten zijn 3 jaar houdbaar

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

Niet bewaren boven 25 °C

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

30, 50, 60, 90, 100, 180, 270 en 500 tabletten in PVC/Aluminium blisterverpakking.  
30, 50, 60, 90, 100, 180, 270 en 500 tabletten in kunststof flacons (PP)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen speciale instructies

ACTAVIS B.V.

METFORMINE HCl ACTAVIS 500 MG EN 850 MG, TABLETTEN (OMHULD)  
IB1-TEKST  
SMPC

BLZ. : 8 van 8  
DATUM : JAN-07  
REV.4 : JANUARI 2007

---

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE\_HANDEL BRENGEN**

Actavis B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN BAARN

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

RVG 18870 (tabletten à 500 mg)  
RVG 18871 (tabletten à 850 mg)

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

21 mei 1996

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

januari 2005

Laatste gedeeltelijke herziening betreft 1, 7.

<sup>1</sup>  
20 FEB. 2007

GOEDGEKEURD