

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Aristo 500 mg, filmomhulde tabletten  
Metformine HCl Aristo 850 mg, filmomhulde tabletten  
Metformine HCl Aristo 1000 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Metformine HCl Aristo 500 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 390 mg metformine.

#### Metformine HCl Aristo 850 mg

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

#### Metformine HCl Aristo 1000 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride overeenkomend met 780 mg metformine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### Metformine HCl Aristo 500 mg

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met "60" aan de andere kant.

#### Metformine HCl Aristo 850 mg

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met "61" aan de andere kant.

#### Metformine HCl Aristo 1000 mg

Witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en aan de andere kant een breukstreep tussen '6' en '2'.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 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 Metformine HCl Aristo als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine HCl Aristo als monotherapie of in combinatie met insuline gebruikt worden.

Er is een vermindering van complicaties aangetoond bij volwassen type-2-diabetepatiënten met overgewicht die, na het falen van een dieet, behandeld worden met metformine als eerstelijns-therapie (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Voor oraal gebruik

#### 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.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis aangepast te worden op basis van bloedglucosespiegel bepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride is 3 g per dag verdeeld over 3 doses.

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. 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 bloedglucosespiegel bepalingen 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).

### Nierinsufficiëntie

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een 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, bijv. 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

- Metformine HCl Aristo 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 op basis van bloedglucosespiegel bepalingen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximaal aanbevolen dosis metforminehydrochloride is 2 g per dag, in twee of drie giften.

### **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: dehydratie, ernstige infectie, shock
- 
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (vooral acute aandoeningen of verergering van chronische aandoeningen) zoals: gedecompenseerd hartfalen, pulmonaire insufficiëntie, recent myocardinfarct, 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).

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.

### **Nierfunctie**

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

### **Hartfunctie**

Patiënten met hartfalen lopen meer risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen kan metformine worden gebruikt in combinatie met regelmatige controle van de hart- en nierfunctie.

Bij patiënten met acuut en instabiel hartfalen is metformine gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

### **Toediening van joodhoudende contrastmiddelen**

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose 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 is beoordeeld en stabiel is bevonden.

### **Pediatrische patiënten**

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

Tijdens één jaar durende gecontroleerde klinische studies zijn geen effecten waargenomen op de groei en de puberteit. Echter, er zijn geen lange-termijngegevens over deze specifieke punten beschikbaar. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aangeraden van 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 geïncludeerd 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 toch bijzondere voorzichtigheid aangeraden wanneer het wordt voorgeschreven aan kinderen tussen 10 en 12 jaar.

### **Andere voorzorgen**

Alle patiënten moeten doorgaan met hun dieet, met een regelmatige verdeling van de koolhydraatname over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearme dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtests voor diabetescontrole dienen regelmatig uitgevoerd te worden.

Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, alhoewel voorzichtigheid geboden is wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten of meglitiniden).

## **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.

#### Jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen lijden, wat kan resulteren in een accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose.

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).

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

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. 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 werking (zoals glucocorticosteroiden (systemische en lokale toediening) en sympathomimetica)

Monitor de bloedglucosespiegel vaker, vooral bij het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de metforminedosis aan tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en na stopzetting daarvan.

#### Organische kation-transporteiwitten (OCT)

Metformine is een substraat van de twee transporteiwitten OCT1 en OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met

- remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verhogen.
- remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de metformine plasmaconcentratie.

- remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid en renale eliminatie van metformine veranderen.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer deze middelen samen met metformine worden toegediend, omdat de metformine plasmaconcentratie zou kunnen toenemen. Indien nodig zou een dosisaanpassing overwogen kunnen worden, aangezien OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine zouden kunnen veranderen.

ACE-remmers kunnen de bloedglucosewaarden verlagen. Daarom kan dosisaanpassing van metformine noodzakelijk zijn tijdens en na de bijkomende behandeling met zulke geneesmiddelen of het stoppen daarmee.

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

##### Zwangerschap

Niet-gereguleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of permanente diabetes) is geassocieerd met een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen en perinatale mortaliteit.

Er is een beperkte hoeveelheid data beschikbaar over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen, welke niet wijst op een verhoogd risico voor aangeboren afwijkingen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Wanneer de patiënte van plan is zwanger te worden en gedurende de zwangerschap wordt aangeraden de diabetes niet met metformine, maar met insuline te behandelen om de bloedglucosespiegel zo normaal mogelijk te houden om zo het risico op foetale misvormingen te verminderen.

##### Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen. Omdat er echter beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt borstvoeding niet aangeraden tijdens de metforminebehandeling. Er dient besloten te worden of de borstvoeding kan worden voortgezet, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding en het potentiële risico op bijwerkingen voor het kind.

##### Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine bij toediening van doses van maximaal 600 mg/kg/dag, wat ongeveer drie maal de maximum aanbevolen dosis voor mensen is op basis van vergelijking van lichaamsoppervlak.

#### **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 de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Indien metformine echter wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bijv. sulfonylureumderivaten, insuline of meglitinides), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Aan het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen nausea, braken, diarree, abdominale pijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf. Om ze te voorkomen, wordt aanbevolen om metformine in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen en de doses langzaam te verhogen.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van metformine. De frequenties zijn als volgt onderverdeeld:

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).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Zeer zelden:* lactaatacidose (zie rubriek 4.4).

afname van de vitamine B12-absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Deze etiologie moet worden overwogen indien een patiënt megaloblastaire anemie heeft.

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* smaakverstoring.

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

*Zeer vaak:* gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verminderde 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 dosis kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

#### Lever- en galaandoeningen

*Zeer zelden:* geïsoleerde gevallen van afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis die verdwijnen na het staken van de behandeling met metformine.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Zeer zelden:* huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

#### Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische studies met 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 bijwerkingen 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **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 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: Bloedglucose verlagende geneesmiddelen, exclusief insulines. Biguaniden  
ATC-code: A10BA02.

#### Werkingsmechanisme

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:

- vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse;
- in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik;
- vertraging van de glucoseresorptie in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle tot nu toe bekende typen van membraan glucose-transporters (GLUT's).

#### Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken is het belangrijkste niet-glykemische effect van metformine een stabiel lichaamsgewicht of een matig gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de lipidenstofwisseling, 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.

#### Klinische werkzaamheid

Een prospectieve, gerandomiseerde studie (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedplasmaregulatie bij volwassenen met type-2-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/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

Het klinisch voordeel is niet aangetoond voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten.

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.

### Pediatrische populatie

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 een orale dosis van de tablet metforminehydrochloride wordt de maximale plasma concentratie ( $C_{max}$ ) bereikt na ongeveer 2,5 uur ( $t_{max}$ ). De absolute biologische beschikbaarheid van metforminehydrochloride na toediening van een 500 mg of 850 mg tablet is ongeveer 50 tot 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 metformine-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen 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 5 microgram/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na orale toediening van een tablet 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 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 ligt tussen 63-276 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 lager evenredig met de creatinineklaring; zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

### Kenmerken van specifieke groepen patiënten

#### Nierfunctiestoornis

De beschikbare gegevens bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie zijn schaars, en er kon geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de systemische blootstelling aan metformine in deze subgroep in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Derhalve dienen aanpassingen van de dosering te worden gedaan op basis van overwegingen ten aanzien van klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

#### Pediatrische populatie

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatriese 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 pediatriese 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**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en voortplantingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Povidon K90

Magnesiumstearaat Ph. Eur. (plantaardig).

#### Filmomhulling

Hypromellose

Macrogol 400

Macrogol 6000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking: 5 jaar  
HDPE fles (alleen 500 mg): 4 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

##### Metformine HCl Aristo 500 mg

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 of 400 tabletten in blisterverpakking (helder/doorzichtig PVC/PVdC/aluminium) of (PVC/ aluminium).  
400 film filmomhulde tabletten in HDPE verpakking bevat een of meerdere geactiveerde koolstofsachets.

##### Metformine HCl Aristo 850 mg

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 of 400 tabletten in blisterverpakking (helder/doorzichtig PVC/PVdC/aluminium) of (PVC/ aluminium).

##### Metformine HCl Aristo 1000 mg

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 of 180 tabletten in blisterverpakking (helder/doorzichtig PVC/PVdC/aluminium) of (PVC/ aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
Berlijn 13435  
Duitsland

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

Metformine HCl Aristo 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 105370.  
Metformine HCl Aristo 850 mg, filmomhulde tabletten RVG 105374.  
Metformine HCl Aristo 1000 mg, filmomhulde tabletten RVG 105375.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2009  
Datum van laatste verlenging: 31 juli 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2 en 6.1:  
6 december 2021