

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glucient SR 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tablet, licht convex, afmeting 22,25 x 9 mm, met de markering “SR2” op de ene zijde en geen markering op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Glucient SR kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.

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:

- Glucient SR 1000 mg dient eenmaal daags te worden ingenomen bij de avondmaaltijd in een maximale aanbevolen dosering van 2 tabletten per dag.
- Glucient SR 1000 mg is bedoeld als onderhoudstherapie voor patiënten die momenteel behandeld worden met ofwel 1000 mg of 2000 mg metforminehydrochloride.

Na de switch moet de dagelijkse dosering Glucient SR overeenkomen met de huidige dagelijkse dosering metforminehydrochloride.

- Bij patiënten die behandeld worden met metforminehydrochloride in een dosering boven de 2000 mg per dag, wordt switchen naar Glucient SR niet aanbevolen.
- **Voor patiënten die voor het eerst metforminehydrochloride gebruiken** dient de initiële titratie worden uitgevoerd met een lagere dosis metforminepreparaat volgens hun dosering.
- Als glykemische controle niet wordt bereikt op een eenmaal daagse dosering van Glucient SR in een maximale dosering van 2000 mg per dag, dient een tweemaal daags doseringsschema overwogen te worden, waarbij beide doses met voedsel worden gegeven, tijdens de ochtend- en avondmaaltijd. Als er nog altijd geen glykemische controle wordt bereikt, kunnen patiënten overstappen op standaard metforminehydrochloride-tabletten tot een maximumdosering van 3000 mg per dag.
- Wanneer wordt overgestapt van een ander oraal antidiabeticum, moet titratie beginnen met Glucient 500 SR voordat geswitcht wordt naar Glucient SR 1000 mg, zoals hierboven aangegeven.

Combinatie met insuline:

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

De initiële titratie dient te worden uitgevoerd met een metforminepreparaat van een lagere dosis volgens hun dosering.

Ouderen:

Vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij oudere personen, 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 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 dagelijkse dosis	Aanvullende overwegingen
60-89	2000 mg	Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico van lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat het starten van behandeling met metformine overwogen wordt.
30-44	1000 mg	De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

In afwezigheid van beschikbare gegevens dient Glucient SR niet te worden gebruikt bij kinderen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Slik de tabletten heel door met een glas water. Niet kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metformine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Diabetisch precoma
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij de kans bestaat op een veranderde nierfunctie, zoals:
 - dehydratie
 - ernstige infectie
 - shock
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken zoals:
 - hartfalen of respiratoir falen,
 - 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 cardiorespiratoire ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose. In 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 NSAID's) 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 gecontra-indiceerd 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 gecontra-indiceerd (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 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, mits 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 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).

De omhulsels van de tabletten kunnen zichtbaar zijn in de feces. Patiënten moeten erop worden gewezen dat dit normaal is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Alcoholintoxicatie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op lactatacidose, met name in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

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).

Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, 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 intrinsieke hyperglykemische activiteit, bijv. glucocorticoïden (systemisch of lokaal toegediend) en sympathicomimetica.

Het vaker controleren van de bloedglucosespiegel kan nodig zijn, met name aan het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van metformine aan tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij het beëindigen 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of chronische diabetes) wordt geassocieerd met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen en perinatale sterfte.

Een beperkt aantal gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico op congenitale afwijkingen. De resultaten van dierstudies duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Metformine wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij baby's of jonge kinderen die borstvoeding kregen. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met metformine wordt echter niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte

gegevens beschikbaar zijn. Er dient besloten te worden of er al dan niet gestopt wordt met het geven van borstvoeding, waarbij het voordeel van de borstvoeding moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind.

Vruchtbaarheid

Toediening van hoge doseringen metformine (tot 600 mg/kg/dag) aan mannetjes- of vrouwtjesratten had geen effect op de vruchtbaarheid van de ratten. Deze hoge dosering is ongeveer drie keer de maximaal aanbevolen humane dagelijkse dosering, op basis van vergelijkingen van lichaamsoppervlakken.

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 en het vermogen machines te bedienen.

Echter, indien metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline of meglitiniden), dienen patiënten gewezen te worden op het risico van hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

In postmarketinggegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken waren de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten behandeld met Glucient SR vergelijkbaar qua aard en ernst aan de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten behandeld met metformine met onmiddellijke afgifte.

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.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met Glucient SR.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak >1/10; vaak: $\geq 1/100$, <1/10; soms $\geq 1/1000$, <1/100; zelden $\geq 1/10.000$, <1/1000; zeer zelden <1/10.000.

Niet bekend: kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen *Zeer zelden:*

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- 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:*

- Smaakstoornis

Maagdarmsstelselaandoeningen *Zeer vaak:*

- Maagdarmsstelselaandoeningen zoals nausea, braken, diarree, abdominale pijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen treden meestal op bij aanvang van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf. Een langzame verhoging van de dosis kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid ook verbeteren.

Lever- en galaandoeningen *Zeer zelden:*

- Geïsoleerde meldingen van afwijkingen in leverfunctietests of hepatitis die verdwijnen na stopzetten van de behandeling met metformine.

Huid- en onderhuidaandoeningen: *Zeer zelden:*

- Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

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 middel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij doseringen tot en met 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel zich in dit soort omstandigheden wel lactaatacidose voordeed. Een hoge overdosering van metformine of het gelijktijdig aanwezig zijn van risicofactoren van metformine kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medische noodsituatie en moet in een ziekenhuis worden behandeld. De meest effectieve methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Orale antidiabetica, ATC-code: A10BA02

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

Werkingsmechanisme

Metformine kan via 3 mechanismen werken:

- het verlaagt de glucosevorming in de lever door middel van remming van de gluconeogenese en de glucogenolyse
- in spieren verhoogt het de insulinegevoeligheid, waardoor het de perifere glucoseopname en het glucosegebruik verbetert
- en het vertraagt de absorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door in te werken op de glycogeensynthase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen glucosetransporteiwitten (GLUT) in het membraan.

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 met onmiddellijke afgifte, onafhankelijk van de werking op de glykemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is aangetoond bij therapeutische doses in gecontroleerde klinische middellange- of langetermijnstudies: metformine met onmiddellijke afgifte verlaagt de waarden van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden. Een vergelijkbare werking is niet aangetoond voor de formulering met verlengde afgifte, mogelijk vanwege de toediening in de avond, en er kan een verhoging van triglyceriden optreden.

Klinische werkzaamheid

Behandeling van type 2 diabetes mellitus

De prospectieve gerandomiseerde studie UKPDS heeft het langetermijnvoordeel vastgesteld van intensieve bloedglucoseregulatie bij patiënten met type 2 diabetes die werden behandeld met metformine met onmiddellijke afgifte als eerstelijns therapie nadat dieet bij hen had gefaald. Uit analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet kwam het volgende naar voren:

- een significante afname van het absolute risico van diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p = 0,0023$, en versus de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p = 0,0034$.
- een significante afname van het absolute risico van diabetesgerelateerde 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 versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren, ($p = 0,011$), en versus de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen 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 een sulfonylureumderivaat is het klinisch voordeel niet aangetoond.

Bij type 1 diabetes is de combinatie van metformine en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch voordeel van deze combinatie is niet formeel vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis van de tablet met verlengde afgifte is de absorptie van metformine ten opzichte van de tablet met onmiddellijke afgifte significant vertraagd, met de T_{max} na 7 uur (de T_{max} voor de tablet met onmiddellijke afgifte is 2,5 uur).

Bij *steady state* nemen, net als bij de formulering met onmiddellijke afgifte, de C_{max} en de AUC niet evenredig toe met de toegediende dosis. De AUC na een enkelvoudige orale toediening van 2000 mg-metforminetabletten met verlengde afgifte is vergelijkbaar met de AUC die werd waargenomen na toediening van 1000 mg-metforminetabletten met onmiddellijke afgifte b.i.d.

De intra-individuele variabiliteit van C_{max} en AUC van metformine met verlengde afgifte is vergelijkbaar met die werd waargenomen bij metforminetabletten met onmiddellijke afgifte.

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium.

Blisterverpakkingen van 28, 30, 56, 60 & 100 tabletten met verlengde afgifte. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

All-Gen Pharmaceuticals & Generics B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 121455

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2017

Datum van laatste verlenging: 17 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 29 juni 2022