

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glucient SR 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 500 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 390 mg metformine).

Hulpstoffen

Elke tablet met verlengde afgifte bevat maximaal 10,8 mg natrium (0,5 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Witte, ronde, tabletten met een diameter van 12 mm met aan één zijde de aanduiding "XR".

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

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:

- De gebruikelijke startdosering is één tablet van 500 mg eenmaal daags bij de avondmaaltijd.
- Na 10 tot 15 dagen moet de dosis worden aangepast op basis van de bloedglucosebepalingen. Een langzame verhoging van de dosering kan de gastrointestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximale aanbevolen dosering is 4 tabletten van 500 mg eenmaal daags bij de avondmaaltijd.
- Doseringverhogingen moeten om de 10-15 dagen in stappen van 500 mg worden gemaakt, tot een maximum van 2000 mg eenmaal daags bij de avondmaaltijd. Als glykemische controle niet wordt bereikt met 2000 mg Glucient SR eenmaal daags, moet 1000 mg Glucient SR tweemaal daags worden overwogen, waarbij beide doses

met voedsel worden gegeven. Als glykemische controle nog steeds niet wordt bereikt, kunnen patiënten worden overgezet op standaard metforminetabletten tot een maximumdosering van 3000 mg per dag.

- Bij patiënten die al behandeld worden met metforminetabletten moet de startdosering Glucient SR gelijk zijn aan de dagelijkse dosering van metforminetabletten met onmiddellijke afgifte. Bij patiënten die behandeld worden met metformine in een dosering van boven de 2000 mg per dag, wordt omschakelen naar Glucient SR niet aanbevolen.
- Als het de bedoeling is om van een ander oraal antidiabeticum over te stappen: stop dan met het andere middel en begin met Glucient SR in de hierboven aangegeven dosering.

Combinatie met insuline:

Metformine en insuline kunnen worden gebruikt in combinatietherapie om een betere controle van de bloedglucose te bereiken. De gebruikelijke startdosering van Glucient SR is één tablet van 500 mg eenmaal daags, terwijl de insulinedosering wordt aangepast op basis van de bloedglucosebepalingen.

Ouderen: vanwege de mogelijk verminderde nierfunctie bij oudere personen, dient de dosering metformine te worden aangepast op basis van de nierfunctie. Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Kinderen: vanwege afwezigheid van beschikbare gegevens dient Glucient SR niet bij kinderen gebruikt te worden.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. Ze mogen niet worden gekauwd of geplet. Ze moeten bij de avondmaaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Diabetische ketoacidose, diabetisch precoma.
- Nierfalen of nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min).
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals: - dehydratie,
- ernstige infectie,
- shock,
- intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).
- Acute of chronische aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals: -
hartfalen of respiratoir falen,
- recent myocardinfarct,
- shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose:

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige (hoge mortaliteit bij afwezigheid van onmiddellijke behandeling) metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van

metformine. Gemelde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die metformine gebruiken, zijn met name opgetreden bij diabetespatiënten met substantieel nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere risicofactoren te beoordelen zoals: slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnose:

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn en hypothermie gevolgd door coma. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde pH van het bloed, een plasmalactaatspiegel boven 5 mmol/l, en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding. Als metabole acidose wordt vermoed, dient de behandeling met metformine te worden gestaakt en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondrale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie:

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dient de creatinineklaring en/of serumcreatininewaarde voor de aanvang van de behandeling te worden bepaald en daarna regelmatig te worden gecontroleerd:

- minstens één keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie,
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de creatinineklaring tegen de ondergrens van normaal zit en bij ouderen.

Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaak voor en is 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 een NSAID.

Toediening van jodiumhoudend contrastmiddel:

Omdat intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, dient metformine gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het onderzoek en niet te worden hervat tot 48 uur daarna, mits de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden.

Chirurgie:

Metforminehydrochloride moet 48 uur vóór electieve chirurgie onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding worden hervat, en alleen als de nierfunctie stabiel is bevonden.

Andere voorzorgsmaatregelen:

- Alle patiënten dienen door te gaan met hun dieet met een regelmatige verdeling van inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearme dieet voort te zetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes moeten regelmatig

worden uitgevoerd.

- Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, maar voorzichtigheid is geboden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline of sulfonyleureumderivaten.

Hulpstoffen

Elke tablet bevat maximaal 10,8 mg natrium (0,5 mmol). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Verhoogd risico van lactaatacidose bij acute alcoholintoxicatie, met name in geval van: vasten of ondervoeding, leverinsufficiëntie.

Vermijd consumptie van alcohol en alcoholhoudende medicatie.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, met accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het onderzoek en niet te worden hervat tot 48 uur daarna, mits de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubriek 4.4).

Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen voor gebruik Glucocorticoïden (systemische en lokale behandeling), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische werking. Informeer de patiënt en monitor de bloedglucosespiegel vaker, vooral aan het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van het antidiabeticum aan tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot nog toe zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie ook 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 als gevolg van een abnormale bloedglucosespiegel te verminderen.

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de melk bij zogende ratten. Dergelijke gegevens zijn niet beschikbaar over de mens, en er moet besloten worden om te stoppen met borstvoeding of met metformine, rekening houdend met het belang van het middel voor de moeder.

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

Glucient SR als monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer metformine echter wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, repaglinide) dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor het risico van hypoglykemie.

4.8 Bijwerkingen

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

Bij metformine kunnen de volgende bijwerkingen optreden.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: Afname van de vitamine B12-absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Er dient rekening gehouden te worden met een dergelijke etiologie als een patiënt megaloblastaire anemie vertoont. Lactaatacidose (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen Vaak:

Smaakproblemen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Maag-darmproblemen 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. Een langzame verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid ook verbeteren.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: Incidentele meldingen van afwijkingen in leverfunctiewaarden of hepatitis, die verdwenen na stopzetting van 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 geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij doses van metformine tot 85 g is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose optrad. Een hoge overdosis of gelijktijdige risico's van metformine kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medische noodsituatie en moet in het 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: Orale bloedglucoseverlagende middelen, biguaniden
ATC-code: A10BA02

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 glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- (2) in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, met als gevolg een verbetering van perifere glucoseopname en glucosegebruik
- (3) en vertraging van de glucoseabsorptie in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen van membraan glucosetransporters (GLUT). Bij de mens heeft metformine met onmiddellijke afgifte een gunstige invloed op de lipidenstofwisseling die onafhankelijk is van de werking op de glykemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische onderzoeken op middellange en lange termijn: metformine met onmiddellijke afgifte verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels. Een dergelijke werking is niet aangetoond voor de tabletten met verlengde afgifte, mogelijk omdat deze 's avonds worden toegediend, en er een toename in triglyceriden kan optreden.

Klinische werkzaamheid:

Het prospectieve, gerandomiseerde (UKPDS)-onderzoek heeft het langetermijnvoordeel aangetoond van intensieve bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes type 2 en overgewicht die behandeld werden met metforminehydrochloride met onmiddellijke afgifte als eerstelijnsbehandeling nadat een dieet niet bleek te helpen. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht die behandeld zijn met metforminehydrochloride nadat een dieet alleen faalde toonde:

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetesgerelateerde complicatie 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 insulinemonotherapiegroepen (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 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 dat gebruikt wordt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten, is het voordeel met betrekking tot klinische uitkomst niet aangetoond.

Bij diabetes type 1 is de combinatie van metformine en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar de klinische voordelen van deze combinatie zijn niet formeel bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis van een metforminetablet met verlengde afgifte wordt de absorptie van metformine significant vertraagd met een Tmax van 7 uur, vergeleken met de tablet met onmiddellijke afgifte (Tmax voor de tablet met onmiddellijke afgifte is 2,5 uur).

Bij steady state stijgen de Cmax en AUC, net als bij de formulering met onmiddellijke afgifte, niet proportioneel met de toegediende dosis. De AUC na een enkele orale toediening van 2000 mg metforminetabletten met verlengde afgifte is gelijk aan de AUC die wordt waargenomen na tweemaal daagse toediening van 1000 mg metforminetabletten met onmiddellijke afgifte.

De variabiliteit tussen personen van Cmax en AUC van metformine met verlengde afgifte is vergelijkbaar met de variabiliteit die wordt waargenomen met metforminetabletten met onmiddellijke afgifte. Wanneer de tablet met verlengde afgifte wordt toegediend in nuchtere toestand, is de AUC verlaagd met 30% (Cmax en Tmax worden niet beïnvloed).

De absorptie van metformine uit een tablet met verlengde afgifte verandert niet door de samenstelling van de maaltijd. Er werd geen accumulatie waargenomen na herhaalde toediening van maximaal 2000 mg metformine als tabletten met verlengde afgifte.

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 rode bloedcellen vertegenwoordigen waarschijnlijk een secundair distributiedeel. Het gemiddelde distributievolume ligt tussen 63 en 276 l.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat aangeeft dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis bedraagt de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Wanneer de nierfunctie verstoord is, daalt de renale klaring proportioneel met de creatinineklaring waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd, wat leidt tot verhoogde metformineconcentraties in het plasma.

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 veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carmellosenatrium
Hypromellose
Colloïdaal, watervrij silica
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

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

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 122766

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 21 maart 2025