

|                                                                                                                         |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte –<br>RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                         |                                                                                     |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                                              | Rev.nr. 2504      Pag. 1 van 12                                                     |

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Metformine HCl Aurobindo 750 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Metformine HCl Aurobindo 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 500 mg metforminehydrochloride.  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 750 mg metforminehydrochloride.  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

#### Metformine HCl Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, ongeveer 12 mm niet-gecoate tabletten met de inscriptie '500' aan een zijde en vlak aan de andere zijde.

#### Metformine HCl Aurobindo 750 mg, tabletten met verlengde afgifte

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, capsulevormig, ongeveer 19,3 mm x 9,4 mm niet-gecoate tabletten met de inscriptie '750' aan een zijde en vlak aan de andere zijde.

#### Metformine HCl Aurobindo 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal, ongeveer 22,2 mm x 10,6 mm niet-gecoate tabletten met de inscriptie '1000' aan een zijde en vlak aan 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. Metformine HCl Aurobindo kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.

Bij volwassen patiënten met overgewicht behandeld met metformine als eerstelijns therapie na falen van dieet alleen, is een afname van diabetes gerelateerde complicaties aangetoond (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

##### Volwassenen met normale nierfunctie (GFR≥90 ml/min)

Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica:

|                                                                                                                      |                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte – RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 | <br><b>AUROBINDO</b> |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                      |                                                                                                        |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                                           | Rev.nr. 2504      Pag. 2 van 12                                                                        |

De gebruikelijke startdosering is één Metformine HCl Aurobindo 500 mg tablet met verlengde afgifte 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 gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximale aanbevolen dosering is 4 tabletten Metformine HCl Aurobindo van 500 mg eenmaal daags bij de avondmaaltijd.

Doseringsverhogingen 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 glycemische controle niet wordt bereikt met 2000 mg eenmaal daags, moet 1000 mg tweemaal daags worden overwogen, waarbij beide doses met voedsel worden gegeven. Als glycemische 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 metformine tabletten moet de startdosering Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte gelijk zijn aan de dagelijkse dosering van metformine tabletten met onmiddellijke afgifte. Bij patiënten die behandeld worden met metformine in een dosering van boven de 2000 mg per dag, wordt omschakelen naar Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte niet aanbevolen.

Metformine HCl Aurobindo 750 mg en 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte zijn bedoeld als onderhoudstherapie voor patiënten die al behandeld worden met metformine tabletten (met verlengde of directe afgifte).

De dosering Metformine HCl Aurobindo 750 mg en 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte dient overeen te komen met de dagelijkse dosering van metforminetabletten (verlengde of directe afgifte), tot een maximale dosering van respectievelijk 1500 mg of 2000 mg, te geven bij de avondmaaltijd.

Aanbevolen wordt om na 10 tot 15 dagen te controleren of de dosering Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte geschikt is, op basis van bloedglucosebepalingen.

*Als het de bedoeling is om van een ander oraal antidiabeticum over te stappen:* stop dan met het andere middel en begin met titratie van Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte zoals hierboven aangegeven.

#### *Combinatie met insuline:*

Metformine en insuline kunnen worden gebruikt in combinatietherapie om een betere controle van de bloedglucose te bereiken. De gebruikelijke startdosering van Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte is eenmaal daags één tablet met verlengde afgifte van 500 mg, in te nemen bij de avondmaaltijd, terwijl de insulinedosering wordt aangepast op basis van de bloedglucosebepalingen.

Bij patiënten die al behandeld worden met metformine en insuline in combinatietherapie moet de dosering van Metformine HCl Aurobindo 750 mg en 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte gelijk zijn aan de dagelijkse dosering van metformine tabletten tot een maximale dosering van 1500 mg of 2000 mg, respectievelijk, te geven bij de avondmaaltijd, terwijl de insulinedosering wordt aangepast op basis van de bloedglucosebepalingen.

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte – RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                      |                                                                                     |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                                           | Rev.nr. 2504 Pag. 3 van 12                                                          |

### 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 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 aanvang met metformine overwogen wordt. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis. |
| 30-44        | 1000 mg                          |                                                                                                                                                                                                                         |
| <30          | -                                | Metformine is gecontra-indiceerd.                                                                                                                                                                                       |

### Pediatrische patiënten

In afwezigheid van beschikbare gegevens dient Metformine HCl Aurobindo, tabletten met verlengde afgifte niet te worden gebruikt bij kinderen.

### Wijze van toediening

De tabletten niet kauwen, breken of pletten. De tabletten heel doorslikken met een glas water.

## **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)
- Diabetisch precoma
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij de kans bestaat op een veranderde nierfunctie, zoals:
  - dehydratatie
  - ernstige infectie
  - shock
- Ziektes die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (vooral acute ziektes of verergering van chronische ziektes zoals:
  - hartfalen
  - respiratoir falen
  - recent myocardinfarct
  - shock
- Lever insufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Lactaatacidose:

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte – RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                      |                                                                                     |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                                           | Rev.nr. 2504 Pag. 4 van 12                                                          |

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, asthenie 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/pyruvaat-verhouding.

#### **Patiënten met vastgestelde of veronderstelde mitochondriale 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:**

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 contrast geïnduceerde 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 HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte – RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                      |                                                                                     |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                                           | Rev.nr. 2504 Pag. 5 van 12                                                          |

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 koolhydraatinnname over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearme dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtests voor diabetescontrole dienen regelmatig uitgevoerd te worden.

Metformine kan de vitamine B12-serumspiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe met toenemende metforminedosering, behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. In geval van vermoeden van vitamine B12-tekort (zoals anemie of neuropathie), moeten de vitamine B12-serumspiegels worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-tekort. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is en een passende corrigerende behandeling voor vitamine B12-tekort moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

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

#### *Alcohol*

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het 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 vereisen voor gebruik

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 of gebruikt worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglycemische activiteit, bijv. glucocorticoïden (systemisch of lokaal toegediend) en sympathicomimetica.

|                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte – RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                      |                                                                                     |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                                                                           | Rev.nr. 2504 Pag. 6 van 12                                                          |

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 permanente diabetes) wordt geassocieerd met een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen, miskramen, zwangerschap geïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en perinatale mortaliteit.

Het is belangrijk om de bloedglucosespiegels tijdens de zwangerschap zo normaal mogelijk te houden om het risico op nadelige hyperglykemie gerelateerde uitkomsten voor de moeder en haar kind te verminderen.

Metformine passeert de placenta met niveaus die zo hoog kunnen zijn als de maternale concentraties.

Tot op heden zijn er veel gegevens bij zwangere vrouwen beschikbaar (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) uit een register gebaseerd cohortonderzoek en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische onderzoeken en registers). Deze gegevens laten geen verhoogd risico op congenitale abnormaliteiten zien, noch foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap.

Er is beperkt en niet overtuigend bewijs over het effect van metformine op het langetermijnresultaat van het lichaamsgewicht bij kinderen die in utero zijn blootgesteld. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot de leeftijd van 4 jaar bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld, hoewel de gegevens over de langetermijnresultaten beperkt zijn.

Indien klinisch noodzakelijk kan het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap en in de periconceptionele fase worden overwogen als aanvulling op of alternatief voor insuline

### Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in moedermelk. Er werden geen bijwerkingen gezien bij pasgeborenen die borstvoeding kregen. Maar omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn wordt niet geadviseerd borstvoeding te geven tijdens de behandeling met metformine. Een beslissing om de

|                                                                                                                         |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg/750 mg/1000 mg, tabletten met verlengde afgifte –<br>RVG 132450, RVG 132451, RVG 132452 | <br><b>AUROBINDO</b> |
| Module 1 Administrative information and prescribing information                                                         |                                                                                                        |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                                                                       | Rev.nr. 2504      Pag. 7 van 12                                                                        |

borstvoeding te stoppen, moet worden gemaakt op basis van de voordelen van de borstvoeding en de mogelijke risico's voor het kind.

#### Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine wanneer deze werd toegediend in doses tot 600 mg/kg/dag. Dit is ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagelijkse humane dosis op basis van lichaamsoppervlakte vergelijkingen.

|                                                                 |                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447              | <br><b>AUROBINDO</b> |
| Module 1 Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                      | Rev.nr. 2502      Pag. 8 van 12                                                                         |

#### 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 wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten, insuline, meglitiniden), dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor een eventuele hypoglykemie.

#### 4.8 Bijwerkingen

In postmarketinggegevens en in gecontroleerde klinische onderzoeken waren de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten behandeld met Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte vergelijkbaar qua aard en ernst aan de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten behandeld met metformine met onmiddellijke afgifte.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met metformine met de volgende frequenties: 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:

###### *Vaak:*

- Vitamine B12 afname/tekort (zie rubriek 4.4)

###### *Zeer zelden:*

- Lactatacidose (zie rubriek 4.4)

##### Zenuwstelselaandoeningen:

###### *Vaak:*

- Smaakstoornissen

##### 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. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

##### Lever- en galaandoeningen:

###### *Zeer zelden:*

- Geïsoleerde gevallen van abnormale leverfunctietests of hepatitis zijn gemeld die verdwenen na het stoppen van metformine.

##### Huid- en onderhuidaandoeningen:

###### *Zeer zelden:*

- Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

#### Het melden van bijwerkingen

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447</b>              | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 2502      Pag. 9 van 12                                                                         |

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

Bij doseringen metforminehydrochloride tot 85 g is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden wel lactaatacidose optrad. Een hoge overdosering 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: Geneesmiddelen die gebruikt worden bij diabetes, bloedglucose verlagende geneesmiddelen. ATC-code: A10BA02

##### Werkingsmechanisme

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

Metformine kan via 3 mechanismen werken:

- (1) Verlaging van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en de glycogenolyse;
- (2) in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik;
- (3) vertraging van de glucoseresorptie in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeen synthetase.

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

Bij de mens heeft metformine, onafhankelijk van de werking op de glycemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is aangetoond bij therapeutische doses in gecontroleerde klinische middellange- of langetermijnstudies: metformine 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

De prospectieve gerandomiseerde studie UKPDS heeft het langetermijnvoordeel vastgesteld van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassen patiënten met overgewicht en type 2 diabetes. Uit analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet kwam het volgende naar voren:

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447</b>              | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 2502      Pag. 10 van 12                                                                        |

- een significante afname van het absolute risico van diabetes gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren),  $p=0,0023$ , en versus de gecombineerde sulfonyleumderivaat- en insulinemonotherapie-groepen (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 sulfonyleumderivaat- en insulinemonotherapie-groepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );
- een significante afname van het absolute risico van myocardiinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

Voor metformine gebruikt als tweedelijns therapie in combinatie met een sulfonyleumderivaat is het klinische voordeel niet aangetoond.

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

#### Pediatrische patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische studies in een beperkte pediatrie populatie in de leeftijd van 10 tot 16 jaar, die gedurende 1 jaar behandeld werd, werd een gelijke mate van glycemische controle aangetoond als bij volwassenen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening 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 tweemaal daags.

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.

Wanneer de tablet met verlengde afgifte wordt toegediend in nuchtere toestand, neemt de AUC af met 30% (zowel de  $C_{max}$  als de  $T_{max}$  wordt niet beïnvloed).

De gemiddelde metformineabsorptie uit de formulering met verlengde afgifte verandert bijna niet door de samenstelling van de maaltijd.

Er wordt geen accumulatie waargenomen na herhaalde toediening van maximaal 2000 mg metformine als tabletten met verlengde afgifte.

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447</b>              | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 2502      Pag. 11 van 12                                                                        |

Na een enkelvoudige orale dosis van 1500 mg metformine 750 mg tabletten met verlengde afgifte wordt een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 1214 ng/ml bereikt na gemiddeld 5 uur (bereik: 4 tot 10 uur).

Van Metformine 1000 mg tabletten met verlengde afgifte is bioequivalentie aangetoond met een 1000 mg dosis van Metformine 500 mg tabletten met verlengde afgifte, wat betreft C<sub>max</sub> en AUC bij gezonde, gevoede en nuchtere proefpersonen.

Toediening van de 1000 mg tabletten met verlengde afgifte onder gevoede condities verhoogt de AUC met 77% (verhoging van C<sub>max</sub> met 26% en geringe verlenging van T<sub>max</sub> met ongeveer 1 uur).

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar. 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 distributievolume (V<sub>d</sub>) ligt tussen 63-276 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 erop duidt dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis bedraagt de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij verminderde 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**

Niet-klinische 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, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose  
Cellulose, microkristallijn (graad 101)  
Povidon (K-90)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447</b>              | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 2502      Pag. 12 van 12                                                                        |

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Metformine HCl Aurobindo tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in transparante PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen van 30, 60 en 90 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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**

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn.

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

|                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------|------------|
| Metformine HCl Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte  | RVG 132450 |
| Metformine HCl Aurobindo 750 mg, tabletten met verlengde afgifte  | RVG 132451 |
| Metformine HCl Aurobindo 1000 mg, tabletten met verlengde afgifte | RVG 132452 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2025

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