


<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 31685, 31686, 31687	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2205a    Pag. 1 van 11

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Metformine HCl Aurobindo 500 mg:*

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

*Metformine HCl Aurobindo 850 mg:*

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

*Metformine HCl Aurobindo 1000 mg:*

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Metformine HCl Aurobindo 500 mg:*

Witte, ronde [diameter 11 mm], dubbelconvex, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met "60" aan de andere kant.

*Metformine HCl Aurobindo 850 mg:*

Witte, ronde [diameter 12,70 mm], dubbelconvex, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'A' aan één kant en met "61" aan de andere kant.

*Metformine HCl Aurobindo 1000 mg:*


Witte biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten; met een breuklijn aan de ene kant en "A" en "90" aan de andere kant gescheiden door een breuklijn. De grootte is 20,7 mm x 8,8 mm.  
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

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

<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 31685, 31686, 31687	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2205a    Pag. 2 van 11

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

## 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:**

- 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 metforminehydrochloride in de bovengenoemde dosering.

#### **Combinatie met insuline:**

Metforminehydrochloride 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 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.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Totale maximale dagdosis (dient te worden verdeeld in 2-3 dagdoses)</u>	<u>Aanvullende overwegingen</u>
<u>60-89</u>	<u>3000 mg</u>	<u>Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.</u>
<u>45-59</u>	<u>2000 mg</u>	<u>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.</u>
<u>30-44</u>	<u>1000 mg</u>	
<u>&lt;30</u>	<u>=</u>	<u>Metformine is gecontraïndiceerd.</u>

<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 31685, 31686, 31687</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Rev.nr. 2205a    Pag. 3 van 11</b>

### **Pediatrische patiënten:**

#### **Monotherapie en combinatie met insuline:**

- Metformine HCl Aurobindo kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.
- De gebruikelijke startdosis is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride éénmaal daags 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 metforminehydrochloride of voor één van de hulpstoffen in rubriek 6.1.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Diabetische pre-coma.
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min)
- Acute aandoeningen waarbij een risico op verandering van de nierfunctie bestaat, zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock.
- Aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken (vooral acute aandoening, of verergering van chronische aandoening) zoals: gedecompenseerd hartfalen, ademhalingsstilstand, 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

<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 31685, 31686, 31687</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Rev.nr. 2205a    Pag. 4 van 11</b>

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.

### **Cardiale functie**

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

Voor patiënten met acuut en onstabiel 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 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 opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

### **Pediatrische patiënten:**

De diagnose van type-2-diabetes mellitus dient bevestigd te worden alvorens de behandeling met metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride op deze parameters bij kinderen die met metforminehydrochloride 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 geïnccludeerd in de gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metforminehydrochloride 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 voorzorgsmaatregelen:**

- Alle patiënten dienen hun dieet met gelijkmatige verdeling van de koolhydraten inname gedurende de dag voort te zetten. Patiënten met overgewicht dienen door te gaan met hun caloriearm dieet.
- De gebruikelijke laboratoriumtesten voor diabetescontrole moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- 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.
- Metforminehydrochloride alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, maar men dient op te passen wanneer metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bijv. Sulfonylureumderivaten of meglitinides).

Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten RVG 31685, 31686, 31687	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2205a    Pag. 5 van 11

## 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.

#### *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 voorzorgsmaatregelen voor gebruik 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 intrinsieke hyperglycemische activiteit, (bv. glucocorticoïden (systemisch of lokaal toegediend) en sympaticomimetica).

Het vaker controleren van de bloedglucosespiegel kan nodig zijn, vooral aan het begin van de behandeling. Pas, indien noodzakelijk, de dosering van metforminehydrochloride tijdens de behandeling met de desbetreffende middelen aan en bij stopzetting van de behandeling.

### **Organische kationtransporters (OCT)**

Metformine is een substraat van de beide transporters OCT1 en OCT2.

Gelijktijdige toediening van metformine met:


- Met remmers van OCT1 (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- Met inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verbeteren.
- Met remmers van OCT2 (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine.
- Met remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kan de werkzaamheid van metformine en de eliminatie ervan via de nieren verminderen.

Voorzichtigheid is daarom vooral bij patiënten met nierfalen geboden wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend met metformine, omdat dit de plasmaconcentratie van metformine kan verhogen. Zo nodig kan een dosisaanpassing van metformine overwogen worden, omdat OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### *Zwangerschap*

Ongecontroleerde hyperglykemie in de periconceptionele fase en tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd risico op congenitale abnormaliteiten, zwangerschapsverlies, door zwangerschap veroorzaakte

<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 31685, 31686, 31687</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Rev.nr. 2205a    Pag. 6 van 11</b>

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 langetermijngewicht van 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*

Metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride. Een beslissing om de 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 metforminehydrochloride 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.

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

Metforminehydrochloride als monotherapie leidt niet tot hypoglykemie en heeft dus geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

### **4.8    Bijwerkingen**

Aan het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen verdwenen meestal vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt geadviseerd om metforminehydrochloride in 2 of 3 dagelijkse doses te nemen en om de dosering geleidelijk te verhogen.


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 ( $< 1/10.000$ ).

Binnen elke frequentiegroepering staan de bijwerkingen gerangschikt in afnemende ernst.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

*Vaak*



Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten RVG 31685, 31686, 31687	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2205a    Pag. 7 van 11

- Vitamine B12 afname/tekort (zie rubriek 4.4)

*Zeer zelden:*

- lactaatacidose (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:*

- smaakstoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

*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 metforminehydrochloride in twee of drie dagelijkse doseringen tijdens of na de maaltijd te nemen. 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 metforminehydrochloride.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Zeer zelden:*

- huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria.

**Pediatrische patiënten:**

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken in een beperkte paediatrische 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.

**Het melden van bijwerkingen**


Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 4.9 Overdosering

Zelfs bij doseringen tot 85 g metforminehydrochloride is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dergelijke omstandigheden zich wel lactaatacidose voordoet. Een hoge overdosering 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 metforminehydrochloride is haemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 31685, 31686, 31687</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Rev.nr. 2205a    Pag. 8 van 11</b>

Farmacotherapeutische categorie: Bloedglucose verlagende geneesmiddelen, exclusief insulines. Biguaniden, ATC-code: A10BA02.

### Werkingsmechanisme

Metforminehydrochloride is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metforminehydrochloride 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, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik;
- (3) vertraging van de glucoseresorptie in de darmen.

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

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

### Farmacodynamische effecten

In klinische studies ging het gebruik van metforminehydrochloride gepaard met een stabiel lichaamsgewicht of matig gewichtsverlies.

Bij de mens heeft metforminehydrochloride 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: metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminehydrochloridegroep (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 insulinenomotherapie (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren),  $p=0,0034$ .
- een significante afname van het absolute risico van diabetes gerelateerde mortaliteit: metforminehydrochloride 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: metforminehydrochloride 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,011$ ), en vergeleken met de gecombineerde sulfonylureumderivaten- en insulinenomotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,021$ );
- een significante afname van het absolute risico van myocardinfarct: metforminehydrochloride 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

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



<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 31685, 31686, 31687	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Rev.nr. 2205a    Pag. 9 van 11</b>

Bij type-1-diabetes is de combinatie van metforminehydrochloride en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch nut van deze combinatie is niet formeel bevestigd.

#### Pediatrische patiënten

Tijdens gecontroleerde klinische studies in een beperkte pediatriese 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 orale toediening van een metforminehydrochloride tablet, wordt de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) wordt bereikt in 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 metforminehydrochloride-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van metforminehydrochloride-absorptie niet lineair is.

Bij de aanbevolen dosering en doseringsschema van metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloride ( $C_{max}$ ) niet boven de 4 microgram/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metforminehydrochloride. Na orale toediening van een dosis van 850 mg tablet 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. Metforminehydrochloride verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten lijken een secundair distributiedeel. Het gemiddelde verdelingsvolume ( $V_d$ ) ligt tussen 63-276 l.

#### Biotransformatie:

Metforminehydrochloride wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

#### Uitscheiding:


De renale klaring van metforminehydrochloride is  $> 400$  ml/min, dit geeft aan dat metforminehydrochloride 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 metforminehydrochloridespiegels in het plasma.

#### Kenmerken in specifieke groepen van patiënten

##### Nieraandoeningen

De beschikbare gegevens bij patiënten met matige nierinsufficiëntie zijn schaars en er kon geen betrouwbare schatting gemaakt worden van de systemische blootstelling aan metforminehydrochloride in deze subgroep in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Daarom moet de dosis aangepast worden volgens de klinische werkzaamheid/verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2).

Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten RVG 31685, 31686, 31687	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2205a Pag. 10 van 11

### Pediatrische patiënten

Enkelvoudige dosisstudie: na een enkelvoudige dosis van 500 mg metforminehydrochloride toonden pediatrische 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 pediatrische patiënten, werd de piekconcentratie ( $C_{max}$ ) en systemische blootstelling ( $AUC_{0-t}$ ) vermindert 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

Niet-klinische 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 K 90

Magnesiumstearaat.

#### Filmomhulling

Hypromellose

Macrogol

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 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 Aurobindo 500 mg & 850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 300 of 400 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVdC/aluminium) of (PVC/ aluminium)strips à 10 tabletten of strips à 14 tabletten. HDPE-flesverpakkingen van 90, 100, 400 en 500 filmomhulde tabletten met polypropyleen sluiting met actieve kool

Metformine HCl Aurobindo 1000 mg:

<b>Metformine HCl Aurobindo 500, 850 en 1000 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 31685, 31686, 31687</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Rev.nr. 2205a Pag. 11 van 11</b>

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 of 180 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVdC/aluminium) of (PVC/aluminium) strips à 10 tabletten. HDPE-flesverpakkingen van 60, 90, 100 en 500 filmomhulde tabletten met polypropyleen sluiting met actieve kool.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

Metformine HCl Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31685
Metformine HCl Aurobindo 850 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31686
Metformine HCl Aurobindo 1000 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31687

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

Datum van eerste verlening van de vergunning; 27 april 2006  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 december 2012

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 30 juli 2022