

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 1 van 12</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 1000 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 780 mg metformine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte langwerpige filmomhulde tablet met aan beide zijden een breukgleuf ('snap-form')

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type 2 diabetes mellitus, in het bijzonder patiënten met overgewicht wanneer de bloedsuikerspiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd.

- Bij volwassenen kunnen Metformine HCl CF 1000 mg filmomhulde tabletten als monotherapie gebruikt worden of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kunnen Metformine HCl CF 1000 mg filmomhulde tabletten als monotherapie gebruikt worden of in combinatie met insuline.

Er is een vermindering van diabetische complicaties aangetoond bij volwassen type 2 diabetespatiënten met overgewicht die na een falend dieet met metformine als eerstelijns therapie zijn behandeld (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 startdosering is 500 mg (halve tablet van Metformine HCl CF 1000 mg filmomhulde tabletten) of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 keer per dag toegediend tijdens of na de maaltijd.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 2 van 12</b>

De dosering dient na 10 tot 15 dagen te worden aangepast op basis van de bloedsuikerspiegel. Een geleidelijke toename van de dosering kan de gastro-intestinale verdraagzaamheid verbeteren.

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosering metforminehydrochloride bedraagt 3 g per dag, verdeeld over 3 doses.

Indien het de bedoeling is om over te stappen van een ander oraal antidiabeticum dient de toediening van het andere middel gestopt te worden en gestart te worden met het gebruik van metformine in de hierboven genoemde dosering.

#### *Combinatie met insuline*

Metformine en insuline kunnen als combinatietherapie gebruikt worden voor een betere controle van de bloedsuikerspiegel. Metforminehydrochloride wordt toegediend in de gebruikelijke startdosering van 500 mg (halve tablet van Metformine HCl CF 1000 mg filmomhulde tabletten) of 850 mg metforminehydrochloride 2 of 3 keer per dag, terwijl de insulinedosering wordt aangepast op basis van de bloedsuikerspiegel.

#### **Ouderen**

Omdat de nierfunctie bij oudere patiënten verminderd kan zijn, dient de dosering van metformine aangepast te worden op basis van de nierfunctie. Derhalve is periodieke controle van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

#### **Nierfunctiestoornis**

Een GFR moet worden beoordeeld vóór aanvang van de behandeling met metformine bevattende producten en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierinsufficiëntie en bij ouderen, moet de nierfunctie vaker worden beoordeeld, bijvoorbeeld elke 3-6 maanden.

GFR ml/min	Totale maximale dagdosering (te verdelen in 2-3 dagelijkse doses)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Verlaging van de dosis kan worden overwogen bij eventuele afnemende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico op lactaatacidose (zie rubriek 4.4) kunnen verhogen moeten worden beoordeeld alvorens de start van metformine te overwegen. De startdosering is hooguit de helft van de maximale dosis.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

#### **Pediatrische patiënten**

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

Metformine HCl CF 1000 mg filmomhulde tabletten kunnen gebruikt worden bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 3 van 12</b>

De gebruikelijke startdosering is 500 mg (halve tablet van Metformine HCl CF 1000 mg filmomhulde tabletten) of 850 mg metforminehydrochloride eenmaal daags, toegediend tijdens of na de maaltijd.

De dosering dient na 10 tot 15 dagen te worden aangepast op basis van de bloedsuikerspiegel. Een geleidelijke toename van de dosering kan de gastrointestinale verdraagzaamheid verbeteren. De maximaal aanbevolen dosering metforminehydrochloride bedraagt 2 g per dag, in te nemen in 2 of 3 aparte doses.

#### *Wijze van toediening*

Vanwege de speciale constructie van de tablet ('snap-form') kunnen de filmomhulde tabletten op twee manieren gedeeld worden, of met twee handen, net als andere tabletten, of door ze met de kleinste breukgleuf naar beneden op een harde, vlakke ondergrond te plaatsen en op hetzelfde moment met beide duimen druk uit te oefenen op zowel de linker- als de rechterkant van de breukgleuf.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Elk type van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Precoma diabeticum.
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij de kans bestaat op een veranderde nierfunctie, zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock
- Acute of chronische aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken, met name acute ziekten, of verergering van chronische ziekten, zoals:  
Hartfalen, respiratoire insufficiëntie, recent hartinfarct, shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.

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

##### Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige stofwisselingsafwijking, die het meest voorkomt bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiorespiratoire ziekte of sepsis.

Metformineophoping 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) moet metformine tijdelijk worden gestaakt en wordt contact met een zorgverlener aanbevolen.

Geneesmiddelen die acuut de nierfunctie kunnen schaden (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met de nodige voorzichtigheid te worden gestart bij patiënten die behandeld worden met metformine. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, onvoldoende gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die lactaatacidose (zie rubriek 4.3 en 4.5) kunnen veroorzaken.

Patiënten en/of verzorgers moeten worden geïnformeerd over het risico van lactaatacidose.

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 4 van 12</b>

hypothermie overgaand in coma. In het geval van verdachte symptomen, dient de patiënt te stoppen met het gebruik van metformine en onmiddellijk medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumwaarden zijn een verlaagde pH van het bloed (<7,35), verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde ‘aniongap’ en lactaat/pyruvaat ratio.

*Patiënten met een bekende of vermoede 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

GFR moet worden beoordeeld voor de start van de behandeling en daarna regelmatig, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR <30 ml/min en dient tijdelijk te worden gestopt bij de aanwezigheid van factoren die de nierfunctie verandert, zie rubriek 4.3.

Hartfunctie

Patiënten met hartfalen lopen een hoger risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen mag metformine gebruikt worden, mits regelmatige opvolging van de hart- en nierfunctie. Voor patiënten met acuut en onstabiel hartfalen is metformine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddel

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrast geïnduceerde nefropathie, resulterend in accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose. Het gebruik van metformine dient voor aanvang van of op het moment van het radiologisch onderzoek worden gestaakt en niet eerder dan 48 uur na het onderzoek hervat te worden, en dit alleen nadat de nierfunctie opnieuw is bepaald en normaal is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Chirurgie

Metformine moet worden gestaakt op het moment van de operatie onder algehele, spinale of epidurale anesthesie. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de operatie of na het hervatten van orale voeding voortgezet worden, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is bepaald en stabiel blijkt te zijn.

Pediatrische populatie

De diagnose van type 2 diabetes mellitus dient bevestigd te worden voor aanvang van de behandeling met metformine.

Er is geen effect gedetecteerd op de groei en puberteit tijdens gecontroleerde klinische studies die één jaar duurden. Er zijn echter geen langetermijngegevens voorhanden met betrekking tot deze specifieke punten. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up aanbevolen naar het effect van metformine op deze parameters bij kinderen die behandeld worden met metformine, in het bijzonder bij prepuberale kinderen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 5 van 12</b>

#### *Kinderen tussen 10 en 12 jaar*

Slechts 15 kinderen tussen 10 en 12 jaar werden opgenomen in de gecontroleerde klinische studies die zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van metformine bij kinderen jonger dan 12 jaar niet verschilde van die bij oudere kinderen en adolescenten, wordt bijzondere voorzichtigheid aanbevolen bij het voorschrijven aan kinderen tussen 10 en 12 jaar oud.

#### Andere voorzorgsmaatregelen

Alle patiënten dienen hun dieet te continueren met een voldoende spreiding van de inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearm dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtests voor de controle van diabetes dienen met regelmaat te 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.

Metformine alleen veroorzaakt nooit hypoglykemie, maar voorzichtigheid is geboden indien metformine wordt gebruikt in combinatie met insuline of orale antidiabetica (zoals sulfonylureumderivaten of meglitiniden).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

##### *Alcohol*

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

##### *Jodiumhoudende contrastmiddelen*

Metformine moet vóór of op het moment van het onderzoek worden gestaakt en niet eerder dan 48 uur na het onderzoek hervat te worden, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is bepaald en stabiel blijkt te zijn, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

##### Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen bij gebruik

##### *Geneesmiddelen die nadelig kunnen zijn voor de nierfunctie*

Sommige geneesmiddelen kunnen een negatieve invloed hebben op de nierfunctie waardoor het risico op lactaatacidose kan vergroten, bijvoorbeeld NSAIDs, waaronder selectieve cyclo-oxygenase (COX) II inhibitoren, ACE-remmers, angiotensine II receptorantagonisten en diuretica, vooral lisdiuretica. Bij het starten of het gebruik van dergelijke producten in combinatie met metformine, is een nauwkeurige controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 6 van 12</b>

*Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglykemische activiteit, zoals glucocorticosteroiden (systemisch of lokaal toegediend) en sympathicomimetica*

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

#### *Organische kationtransporters (OCT)*

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

Gelijktijdige toediening van metformine

- 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 tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, zwangerschapsverlies, zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie, pre-clampsie en perinatale mortaliteit.

Het is belangrijk om de bloedsuikerspiegel tijdens de zwangerschap zo dicht mogelijk bij normaal 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 maternale concentraties. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) van een op registers gebaseerde cohortstudie en gepubliceerde gegevens (meta-analyses, klinische studies en registers) wijst op geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit na blootstelling aan metformine in de periconceptionele fase en/of tijdens de zwangerschap. Er is beperkt en niet overtuigend bewijs voor het metformine-effect op de gewichtsuitkomst op lange termijn van kinderen die in utero worden blootgesteld. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de motorische en sociale ontwikkeling tot 4 jaar bij kinderen die tijdens de zwangerschap worden blootgesteld, hoewel de gegevens over langetermijnresultaten beperkt zijn. Indien klinisch nodig, kan het gebruik van metformine worden overwogen tijdens de zwangerschap en in de periconceptionele fase als toevoeging of alternatief voor insuline.

### Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen bijwerkingen gezien bij pasgeborenen en zuigelingen die borstvoeding kregen. Omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt niet geadviseerd borstvoeding te geven tijdens de behandeling met

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 7 van 12</b>

metformine. 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 fertiliteit 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 lichaamsoppervlaktevergelijkingen.

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

Monotherapie met metformine veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft derhalve geen invloed op het vermogen om motorvoertuigen te besturen en machines te bedienen. Echter, indien metformine gebruikt wordt in combinatie met andere antidiabetica (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten, insuline of meglitinides), dienen patiënten gewezen te worden op het risico van 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 verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt geadviseerd metformine in 2 of 3 dagelijkse doses te nemen en om de dosering geleidelijk te verhogen.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens behandeling met metformine. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak:  $\geq 1/10$ ; vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; zelden:  $\geq 10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; zeer zelden:  $< 1/10.000$ ; niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Vitamine B12-afname/-tekort (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: Lactatacidose (zie rubriek 4.4)

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Smaakverstoringen

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree, pijn in de onderbuik en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen ontstaan meestal bij aanvang van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om metformine in twee of drie dagelijkse doseringen tijdens of na de maaltijd te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale verdraagzaamheid ook verbeteren.

#### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Incidentele gevallen van afwijkingen in leverfunctietests of hepatitis zijn gemeld die verdwenen na het stoppen van metformine

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 8 van 12</b>

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: Huidreacties zoals erytheem, pruritus, urticaria

#### Pediatrische patiënten

In gepubliceerde en post-marketing gegevens en in gecontroleerde klinische studies bij een beperkte pediatriese populatie bestaande uit kinderen van 10-16 jaar oud die gedurende 1 jaar behandeld werden waren de gemelde bijwerkingen qua aard en ernst vergelijkbaar met die bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Bij doseringen tot en met 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dit soort omstandigheden wel lactaatacidose optrad. Overdosering met metformine of het gelijktijdig aanwezig zijn van geassocieerde risicofactoren kan leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en dient behandeld te worden in een ziekenhuis. De meest effectieve methode om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### **Farmacotherapeutische categorie**

Antidiabetica, biguaniden, ATC-code: A10BA02

#### Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische eigenschappen, en verlaagt zowel de basale als de postprandiale hyperglykemie. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine vermindert basale hyperinsulinemie en vermindert in combinatie met insuline de insulinebehoefte.

Metformine oefent zijn antihyperglykemische effect uit via meerdere mechanismen:

Metformine vermindert de productie van leverglucose.

Metformine vergemakkelijkt de opname en het gebruik van perifere glucose, deels door de insulinewerking te verhogen. Metforminehydrochloride verandert de glucosevernieuwing in de darm: de opname uit de bloedsomloop wordt verhoogd en de absorptie uit voedsel neemt af. Aanvullende mechanismen die aan de darm worden toegeschreven, zijn onder meer een toename van de afgifte van glucagon-achtig peptide 1 (GLP-1) en een afname van galzuurresorptie. Metformine verandert het darmmicrobioom.

Metformine kan het lipidenprofiel bij hyperlipidaemische personen verbeteren.

In klinische studies was het gebruik van metformine geassocieerd met een stabiel lichaamsgewicht of een bescheiden gewichtsverlies.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 9 van 12</b>

Metformine is een adenosine monofosfaat-eiwit-kinase (AMPK) activator en verhoogt de transportcapaciteit van alle soorten membraanglucosetransporters (GLUTs).

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Een prospectief, gerandomiseerd onderzoek (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij volwassen patiënten met type 2 diabetes aangetoond.

Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht die behandeld zijn met metformine nadat een dieet alleen faalde toonde:

- een significante afname van de absolute kans op iedere diabetes-gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiënt-jaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1000 patiënt-jaren),  $p=0,0023$ , en versus de gecombineerde groepen die behandeld zijn met alleen een sulfonylureumderivaat of alleen insuline (40,1 voorvallen/1000 patiënt-jaren),  $p=0,0034$ ;
- een significante afname van de absolute kans op diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiënt-jaren,  $p=0,017$ ;
- een significante afname van de absolute kans op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiënt-jaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiënt-jaren ( $p=0,011$ ), en versus de gecombineerde groepen die behandeld zijn met alleen een sulfonylureumderivaat of alleen insuline 18,9 voorvallen/1000 patiënt-jaren ( $p=0,021$ );
- een significante afname van de absolute kans op myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiënt-jaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiënt-jaren ( $p=0,01$ ).

Een klinisch voordeel van metformine is niet aangetoond als deze gebruikt wordt als tweedelijns therapie in combinatie met sulfonylureumderivaten.

Bij type 1 diabetes is de combinatie van metforminehydrochloride en insuline gebruikt bij geselecteerde patiënten, maar het klinisch voordeel van deze combinatie is niet officieel aangetoond.

Pediatrische patiënten

Gecontroleerde klinische studies bij een beperkte pediatrie populatie bestaande uit kinderen van 10-16 jaar oud die gedurende 1 jaar behandeld werden lieten een vergelijkbaar glykemische controle zien als bij volwassenen.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Na orale toediening van metforminehydrochloride tablet wordt de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) bereikt in ongeveer 2,5 uur ( $T_{max}$ ). Na toediening van een 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride filmomhulde tablet bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van metformine ongeveer 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening bedroeg de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en incompleet. Het wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metformine-absorptie niet-lineair is.

Bij de aanbevolen dosering en de gebruikelijke doseringsschema's worden binnen 24 tot 48 uur steady-state plasmaconcentraties bereikt, die over het algemeen minder dan 1 µg/ml zijn.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 11 van 12</b>

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde-doseringstoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en voortplantingstoxiciteit duiden niet op een extra risico voor de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Magnesiumstearaat  
Povidon K25  
Titaandioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen voor bewaren.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 118, 150, 180, 200, 600 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen (PVC-aluminium of PVC/PVDC-aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>DE/H/0513</b> RVG 31999	
780 mg metformine/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 12 van 12</b>

RVG 31999, Metformine HCl CF 1000 mg, filmomhulde tabletten

## 9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 2005.

Datum van laatste verlenging: 22 april 2009.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 20 februari 2025

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2025-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager</b> NB	<b>Rev.</b> 9.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------