

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten  
Metformine Sandoz 850 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride equivalent aan 390 mg metforminebase.

Elke filmomhulde tablet bevat 850 mg metforminehydrochloride equivalent aan 662,9 mg metforminebase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Metformine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tabletten met tweevoudige straal, aan één kant bedrukt met "M500" en blanco aan de andere kant.

Afmetingen: 11 mm x 6 mm

Metformine Sandoz 850 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en bedrukt met "M 850" aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Afmetingen: 19 mm x 6,5 mm

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type 2-diabetes, vooral bij patiënten met overgewicht, als een dieet en lichaamsbeweging alleen geen adequate glykemiecontrole geven.

- Bij volwassenen kan Metformine Sandoz 500 mg/ 850 mg worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of met insuline.
- Bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten kan Metformine Sandoz 500 mg/ 850 mg worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met insuline.

Een daling van de diabetische complicaties is aangetoond bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en overgewicht die werden behandeld met metformine als eerstelijns therapie na falen van een dieet (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

*Monotherapie en combinatie met andere orale antidiabetica*

- De gebruikelijke startdosering is 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride 2- tot 3-maal daags tijdens of na de maaltijden. Na 10 tot 15 dagen moet de dosering worden aangepast op basis van de bloedglucosemetingen. Een trage verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren. De maximale aanbevolen dosering van metforminehydrochloride is 3 g per dag, ingenomen in 3 afzonderlijke doses.
- Als overschakeling van een ander oraal antidiabeticum wordt overwogen: stop het andere middel en start metformine in de bovenvermelde dosering.

#### *Combinatie met insuline*

Metformine en insuline kunnen worden gebruikt in een combinatietherapie om een betere bloedglucosecontrole te verkrijgen. Metforminehydrochloride wordt gegeven in de gebruikelijke startdosering van 500 mg of 850 mg 2- tot 3-maal daags, terwijl de dosis insuline wordt aangepast op basis van de bloedglucosemetingen.

#### *Ouderen*

Gezien de kans op verminderde nierfunctie bij oudere patiënten moet de dosis metformine worden aangepast aan de nierfunctie. Regelmatige evaluatie van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Een GFR dient te worden bepaald voor de start van de behandeling met producten die metformine bevatten en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van de nierfunctiestoornis en bij ouderen dient de nierfunctie vaker vastgesteld te worden, bv. elke 3-6 maanden.

GFR ml/min	Totale maximale dagelijkse dosis (te verdelen in 2-3 dagelijkse doses)	Aanvullende overwegingen
60-89	3000 mg	Een verlaging van de dosis kan overwogen worden in verband met een afnemende nierfunctie.
45-59	2000 mg	Factoren die het risico van melkzuuracidose kunnen vergroten (zie rubriek 4.4) dienen gecontroleerd te worden voordat het starten van metformine wordt overwogen. De startdosis is hooguit de halve maximumdosis.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformine is gecontra-indiceerd.

#### *Pediatrische patiënten*

##### Monotherapie en combinatie met insuline

Metformine kan worden gebruikt bij kinderen vanaf 10 jaar en adolescenten

- De gebruikelijke startdosering is een tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride daags bij of na de maaltijden.
- Na 10 tot 15 dagen moet de dosering worden aangepast op basis van de bloedglucosemetingen. Een trage verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale

tolerantie verbeteren. De maximale aanbevolen dosering van metforminehydrochloride is 2 g per dag, verdeeld over 2 tot 3 giften.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Elke vorm van acute metabole acidose (zoals melkzuuracidose, diabetische ketoacidose)
- Precoma diabeticum
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).
- Acute aandoeningen met kans op aantasting van de nierfunctie zoals:
  - uitdroging,
  - ernstige infectie,
  - shock,Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
  - hart- of ademhalingsinsufficiëntie,
  - recent myocardinfarct,
  - shock
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Melkzuuracidose

Melkzuuracidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt meestal op bij een acute verslechtering van de nierfunctie of een cardiorespiratoire ziekte of een sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij een acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico van melkzuuracidose.

In geval van uitdroging (ernstige diarree of braken, koorts of een verlaagde vochtopname) dient metformine tijdelijk te worden stopgezet en wordt het aanbevolen contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Geneesmiddelen die acuut de nierfunctie kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen voorzichtig te worden gestart bij patiënten die met metformine worden behandeld. Andere risicofactoren voor melkzuuracidose zijn te hoge alcoholinname, leverinsufficiëntie, inadequaet gecontroleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en elke aandoening die gepaard gaat met hypoxie, evenals het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die melkzuuracidose kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of zorgverleners dienen op de hoogte gebracht te worden van het risico van melkzuuracidose. Melkzuuracidose wordt gekenmerkt door een acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie, gevolgd door coma. In geval van verdachte symptomen dient de patiënt de inname van metformine te stoppen en direct medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een gedaalde bloed-pH (< 7,35), verhoogde plasmalactaatpiegels (> 5 mmol/l) en een verhoogde aniongap en lactaat-pyruvaatverhouding.

##### Toediening van jodiumhoudende contraststoffen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contraststoffen kan leiden tot door een contraststof geïnduceerde nefropathie, wat accumulatie van metformine en een verhoogd risico van melkzuuracidose kan veroorzaken. Metformine dient te worden onderbroken voor of tijdens het beeldvormende onderzoek en mag pas ten minste 48 uur later worden herstart, op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw werd gecontroleerd en stabiel blijkt te zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

### Nierfunctie

GFR dient te worden bepaald voor de start van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR < 30 ml/min en dient tijdelijk te worden stopgezet bij aandoeningen die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

### Chirurgie

Metformine moet bij een chirurgie onder algemene, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de operatie of hervatting van de orale voeding worden herstart en op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is gecontroleerd en stabiel blijkt te zijn.

### Andere voorzorgen

- Alle patiënten moeten hun dieet voortzetten met een regelmatige spreiding van de inname van koolhydraten over de dag. Patiënten met overgewicht moeten hun caloriearm dieet voortzetten.
- De gebruikelijke laboratoriumtests voor de controle van diabetes moeten regelmatig worden uitgevoerd.
- Metformine alleen veroorzaakt geen hypoglykemie, hoewel voorzichtigheid geboden is als het wordt gebruikt in combinatie met insuline of andere orale antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten of meglitinides).

### Pediatrische patiënten

De diagnose van type 2-diabetes moet worden bevestigd voor een behandeling met metformine wordt gestart.

In gecontroleerde klinische studies van een jaar had metformine geen effect op de groei en de puberteit, maar er zijn geen langetermijngegevens over die specifieke punten. Daarom wordt een zorgvuldige follow-up van het effect van metformine op die parameters aanbevolen bij kinderen die met metformine worden behandeld, vooral prepuberale kinderen.

### Kinderen van 10 tot 12 jaar

Er zijn maar 15 proefpersonen van 10 tot 12 jaar opgenomen in de gecontroleerde klinische studies die zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Hoewel de doeltreffendheid en de veiligheid van metformine niet verschillen van de doeltreffendheid en de veiligheid bij oudere kinderen, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan kinderen van 10 tot 12 jaar.

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

### *Concomitant gebruik niet aanbevolen*

#### *Alcohol*

Alcoholintoxicatie gaat gepaard met een hoger risico op melkzuuracidose, vooral in geval van vasten, ondervoeding of een leverfunctiestoornis.

#### *Jodiumhoudende contraststoffen*

Metformine moet worden stopgezet voor of op het ogenblik van het beeldvormende onderzoek en mag pas ten minste 48 uur later worden herstart op voorwaarde dat de nierfunctie opnieuw is gecontroleerd en stabiel blijkt te zijn, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

#### *Combinaties waarbij voorzorgen moeten worden genomen*

Een aantal geneesmiddelen kan de nierfunctie nadelig beïnvloeden wat het risico van melkzuuracidose verhoogt, bv. NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II-

remmers, ACE-remmers, angiotensinereceptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke producten gestart of gebruikt worden in combinatie met metformine, is een zorgvuldige controle nodig.

- *Geneesmiddelen met een intrinsieke hyperglykemische activiteit*, zoals glucocorticoïden (systemische of via lokale weg) en sympathicomimetica. Frequentere monitoring van de glykemie kan vereist zijn, vooral bij de start van de behandeling. Zo nodig, moet de dosering van metformine worden aangepast tijdens behandeling met deze geneesmiddelen.
- *ACE-remmers* kunnen de bloedglucosespiegels verlagen. Pas zo nodig de dosering van de antidiabetica aan tijdens behandeling met en na stopzetting van het andere geneesmiddel.
- *Diuretica, vooral lisdiuretica*, kunnen het risico op melkzuuracidose verhogen, omdat ze de nierfunctie kunnen verminderen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Ongecontroleerde diabetes tijdens de zwangerschap (zwangerschapsdiabetes of permanente diabetes) verhoogt het risico op aangeboren misvormingen en perinatale mortaliteit.

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen wijst niet op een hoger risico op congenitale afwijkingen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Als de patiënte van plan is om zwanger te worden en tijdens de zwangerschap, mag de diabetes niet worden behandeld met metformine, maar moet insuline worden gebruikt om de bloedglucosespiegels zo normaal mogelijk te houden teneinde het risico op misvormingen van de foetus door abnormale bloedglucosespiegels te verlagen.

##### Borstvoeding

Metformine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding kregen. Maar omdat er maar beperkte gegevens voorhanden zijn, wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens behandeling met metformine. Er moet worden besloten of de borstvoeding eventueel moet worden gestaakt, waarbij de voordelen van borstvoeding en het mogelijke risico op bijwerkingen bij het kind in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine bij toediening in een dosering tot 600 mg/kg/dag, ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagdosering bij de mens gebaseerd op lichaamsoppervlak vergelijkingen.

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

Metformine in monotherapie veroorzaakt geen hypoglykemie en heeft dan ook geen effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Maar de patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie als metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica (sulfonylureumderivaten, insuline, meglitinides).

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende ongewenste bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met metformine. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak:  $\geq 1/10$ ;
- vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;
- soms:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ;
- zelden:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ;
- zeer zelden:  $< 1/10000$ ;
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

##### *Zeer zelden:*

- Daling van de absorptie van vitamine B12 met een daling van de serumspiegels bij langetermijngebruik van metformine. Bij een patiënt met een megaloblastische anemie moet aan die mogelijkheid worden gedacht.
- Melkzuuracidose (zie rubriek 4.4)

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

##### *Vaak:*

- Smaakstoornissen

#### *Maag-darmstelselaandoeningen*

##### *Zeer vaak:*

- Maagdarmstelselstoornissen, zoals nausea, braken, diarree, buikpijn en verminderde eetlust. Die bijwerkingen treden meestal op bij de start van de behandeling en verdwijnen meestal spontaan. Om ze te voorkomen wordt aanbevolen metformine te verdelen over 2 tot 3 giften per dag tijdens of na de maaltijden. Een trage verhoging van de dosering kan ook helpen om de gastro-intestinale tolerantie te verbeteren.

#### *Lever- en galaandoeningen*

##### *Niet bekend:*

- Geïsoleerde rapporten van gestoorde leverfunctietests of hepatitis, die verdwenen na stopzetting van metformine.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

##### *Zeer zelden:*

- Huidreacties, zoals erytheem, pruritus, urticaria

#### Pediatrie patiënten

In gepubliceerde rapporten, rapporten nadat het geneesmiddel in de handel was gebracht en in gecontroleerde klinische studies in een beperkte pediatrie populatie van 10-16 jaar die gedurende 1 jaar werd behandeld, waren de aard en de ernst van de gerapporteerde bijwerkingen 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

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II	Direction de la Santé <a href="http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html">http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html</a> Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Nancy (F)

Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: <a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>	<a href="http://crpv.chu-nancy.fr">http://crpv.chu-nancy.fr</a>
--	---

#### 4.9 Overdosering

Er is geen hypoglykemie waargenomen met doses van metforminehydrochloride gaande tot 85 g, hoewel in dergelijke gevallen melkzuuracidose is opgetreden. Een sterke overdosering van metformine of concomitante risico's kunnen leiden tot melkzuuracidose.

Melkzuuracidose is een medische urgentie en moet in het ziekenhuis worden behandeld. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende middelen, excl. insulines, Biguaniden, ATC-code: A10BA02

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten, dat zowel de basale als de postprandiale plasmaglucozespiegels verlaagt. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dan ook geen hypoglykemie.

Metformine zou kunnen werken via 3 mechanismen:

1. verlaging van de glucoseproductie door de lever door remming van de gluconeogenese en de glycogenolyse
2. in de spieren door de gevoeligheid voor insuline te verhogen, waardoor de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik verbeteren
3. en vertraging van de intestinale glucoseabsorptie.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door een effect op het glycogeensynthese. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle tot nog toe bekende membraanglucosetransporters (GLUT's).

Bij de mens heeft metformine, ongeacht zijn effect op de glykemie, gunstige effecten op het vetmetabolisme. Dat in met therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde middellange of lange klinische studies: metformine verlaagt de totale cholesterol, de LDL-cholesterol en de triglyceriden.

#### Klinische doeltreffendheid

In de prospectieve, gerandomiseerde UKPDS-studie zijn de voordelen op lange termijn van een intensieve bloedglucosecontrole aangetoond bij volwassen patiënten met type 2-diabetes.

Analyse van de resultaten betreffende patiënten met overgewicht die werden behandeld met metformine na mislukken van een dieet alleen, toonde aan:

- een significante daling van het absolute risico op diabetische complicaties in de metforminegroep (29,8 evenementen/1000 patiëntjaren) versus dieet alleen (43,3 evenementen/1000 patiëntjaren),  $p = 0,0023$  en versus de groepen die werden behandeld met een sulfonyleureumderivaat of insuline in monotherapie samen (40,1 evenementen/1000 patiëntjaren),  $p = 0,0034$ .





Als de nierfunctie verminderd is, daalt de renale klaring in verhouding tot die van creatinine en neemt de eliminatiehalfwaardetijd dus toe, wat leidt tot verhoogde concentraties van metformine in het plasma.

#### Pediatrische patiënten

Studie met eenmalige doses: na eenmalige doses van metforminehydrochloride 500 mg vertoonden pediatrische patiënten eenzelfde farmacokinetisch profiel als gezonde volwassenen.

Studie met multiële doses: de gegevens zijn beperkt tot één studie: na herhaalde toediening van een dosering van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten waren de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de systemische blootstelling ( $AUC_{0-t}$ ) respectievelijk ongeveer 33% en 40% lager dan bij diabetische volwassenen die herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags kregen gedurende 14 dagen. Omdat de dosering wordt aangepast op basis van de glykemiecontrole, is de klinische relevantie daarvan beperkt.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Povidon K90Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Hypromellose

Macrogol 4000

Titaniumdioxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

**Metformine Sandoz 500 mg:**

HDPE-tablettencontainer met LDPE-dop met 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminiumblisterverpakking met 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 filmomhulde tabletten.

Metformine Sandoz 850 mg:

HDPE-tablettencontainer met LDPE-dop met 30, 60, 100, 200, 250, 500 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminiumblisterverpakking met 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
1800 Vilvoorde  
België

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

Metformine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten:  
BE339455 (PVC/ aluminium blisterverpakking)  
BE339473 (polyethyleen tablettencontainer)

Metformine Sandoz 850 mg filmomhulde tabletten:  
BE339482 (PVC/ aluminium blisterverpakking)  
BE339507 (polyethyleen tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:  
Datum van hernieuwing van de vergunning:

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

06/2017

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2017