

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Metformin Sandoz® 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale Filmtablette mit Kerbe und der Prägung „M1G“ auf einer Seite.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.

- Bei Erwachsenen kann Metforminhydrochlorid in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metforminhydrochlorid in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Dosierung von 850 mg ist mit Metformin Sandoz 1000 mg Filmtabletten nicht möglich.

Für eine Dosierung von 850 mg stehen andere geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.

Erwachsene

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.

Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden.

Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Medikaments aus.

Bei Patienten, die eine hohe Dosis Metforminhydrochlorid täglich einnehmen müssen (2 g bis 3 g pro Tag), können zwei 500 mg Metformin Filmtabletten durch eine 1000 mg Filmtablette ersetzt werden.

Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich, gegeben in drei Einzeldosen.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metforminhydrochlorid sollte zunächst das bisherige Medikament abgesetzt und danach die Therapie mit Metforminhydrochlorid in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen. Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid 2- bis 3-mal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Ältere Patienten

Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Monotherapie und Kombinationstherapie mit Insulin

Metformin Sandoz 1000 mg Filmtabletten kann bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen angewendet werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, während oder nach der Mahlzeit.

Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Blutzuckerwerten angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Medikaments aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Metforminhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma

- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)

- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.:

- Dehydratation
- schwere Infektionen
- Schock

- akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:

- kardiale oder respiratorische Insuffizienz
- frischer Myokardinfarkt
- Schock

- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Bei der Laktatazidose handelt es sich um eine seltene, jedoch schwerwiegende (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung) metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metforminhydrochlorid behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit erheblicher Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden (z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, anhaltendes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände).

Diagnose

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Anzeichen wie Muskelkrämpfe in Verbindung mit Verdauungsstörungen, z. B. Abdominalschmerzen, und schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe mit Abdominalbeschwerden und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, sollte Metforminhydrochlorid abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9). Ärzte sollten Ihre Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose aufmerksam machen.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschie-

den wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Kreatinin-Clearance durchgeführt werden (dies kann auf Basis des Serum-Kreatinin-Spiegels mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden):

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens 2- bis 4-mal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatininspiegel an der unteren Grenze des Normbereiches liegt, sowie bei älteren Patienten

Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch.

Besondere Vorsicht ist in Situationen angebracht, in denen es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann (z. B. Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika) (siehe Abschnitt 4.3).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln

Die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Das kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, welches zu einem erhöhten Risiko einer Laktatazidose führen kann. Metforminhydrochlorid muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf frühestens 48 Stunden später erfolgen, wenn zudem durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Metforminhydrochlorid muss Stunden vor elektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff erfolgen bzw. nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

- Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät weiterführen.
- Die Routine-Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.
- Metformin allein führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) Vorsicht angebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ 2-Diabetes muss

bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während 1-jähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Beobachtung möglicher Metformin-Wirkungen in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, vor allem bei prä-pubertären Kindern, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit von Metformin bei Kindern unter 12 Jahren nicht unterschieden von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Nicht zu empfehlende Kombinationen

Alkohol

Bei akuter Alkoholintoxikation besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose, vor allem im Zusammenhang mit:

- Fasten oder Mangelernährung
- Leberinsuffizienz

Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Durch die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht (siehe Abschnitt 4.4). Metforminhydrochlorid muss vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie soll erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind
Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität, wie Glukokortikoide (systemische oder lokale Anwendung) und Sympathomimetika

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels insbesondere zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin - sofern notwendig - während der Therapie mit dem anderen Medikament an.

Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika
Auf Grund ihres Potentials zur Verschlechterung der Nierenfunktion können sie das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Ein unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden. Eine geringe Anzahl von Daten zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen weist nicht auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen hin. In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Patientinnen planen schwanger zu werden, sowie während der Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metforminhydrochlorid zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von fetalen Missbildungen zu senken.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen wurden keine unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Da jedoch nur begrenzt Daten vorliegen, wird das Stillen während einer Metformin-Behandlung nicht empfohlen. Die Entscheidung, das Stillen zu beenden, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens und des potenziellen Risikos von Nebenwirkungen beim Kind getroffen werden.

Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch die Gabe von Metformin in Dosen bis 600 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Dies entspricht ungefähr dem Dreifachen der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen, basierend auf Vergleichen der jeweiligen Körperoberfläche.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Monotherapie mit Metformin Sandoz 1000 mg führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharn-

stoffe, Insulin, Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden. Um diese Symptome zu vermeiden, wird empfohlen, die Tagesdosis von Metformin auf 2 oder 3 Einnahmen zu verteilen und die Dosierung langsam zu steigern.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Metformin auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr selten:

- **Laktatazidose** (siehe Abschnitt 4.4)
- Senkung der Aufnahme von Vitamin B12 sowie Senkung der Serumspiegel bei langfristiger Anwendung von Metformin. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- **Geschmacksveränderung**

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- **gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust.**

Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Symptome zu vermeiden, wird empfohlen, die Tagesdosis von Metformin auf 2 oder 3 Einnahmen während der oder nach den Mahlzeiten zu verteilen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

- Einzelfälle von Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel waren

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- **Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria**

Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten sowie in 1-jährigen kontrollierten klinischen Studien an einer begrenzten Anzahl von Kindern im Alter zwischen 10 und 16 Jahren wurden Nebenwirkungen von der gleichen Art und Schwere gemeldet wie in Studien mit Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung oder Vorhandensein von Begletrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exklus. Insuline; Biguanide
ATC-Code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- (1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse

- (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung
- (3) Verzögerung der intestinalen Glukoseabsorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

In klinischen Studien war die Einnahme von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder mit einer mäßigen Gewichtsabnahme verbunden.

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

Klinische Wirksamkeit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Typ 2-Diabetikern nachgewiesen.

Bei der Analyse der Resultate für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0023$, sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0034$
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Diabetes-bedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$)
- signifikante Senkung des absoluten Ri-

sikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

Bei Verwendung von Metforminhydrochlorid als Begleitmedikament in Verbindung mit einem Sulfonylharnstoff konnte kein Vorteil hinsichtlich des klinischen Resultats nachgewiesen werden.

Bei Typ 1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metforminhydrochlorid und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte 1-jährige klinische Studien an einer begrenzten Zahl von Patienten im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 2,5 Stunden (T_{max}) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg- oder 850 mg- Filmtablette Metformin beträgt bei gesunden Patienten ca. 50-60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt die nicht absorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20-30 %.

Nach oraler Gabe ist die Absorption von Metforminhydrochlorid unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminabsorption nicht linear ist.

Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 Mikrogramm/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 Mikrogramm/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Absorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (area under the curve) um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) um 35 Minuten.

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (Vd) schwankt zwischen 63 und 276 l.

Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metformin-Konzentration im Plasma steigt.

Kinder

Einzeldosisstudie: Nach einer einzelnen Dosis von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten ein ähnliches pharmakokinetische Profil wie gesunde Erwachsene.

Mehrfachdosenstudie: Diesbezügliche Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von 2 x täglich 500 mg Metformin für 7 Tage waren die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Aufnahme (AUC) um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert, im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2 x 500 mg erhielten. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell titriert wird, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach den präklinischen Daten besteht aufgrund der konventionellen Studien hinsichtlich pharmakologischer Sicherheit, Toxizität von wiederholten Dosen, Genotoxizität, karzinogenes Potenzial und Reproduktionstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon K 90

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Macrogol 4000

Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung:

Die Filmtabletten sind in PVC/Aluminium -Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen: 30, 120 und 180 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist **entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.**

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Raiffeisenstraße 11

83607 Holzkirchen

8. ZULASSUNGSNUMMER

59438.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. April 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:
01. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig