



## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtabletten.

Weißer Oblong-Filmtabletten mit Rille auf der einen Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite (snap-tab).

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 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 können Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen können Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten 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 Metformin als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

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 hohe Dosierungen von Metforminhydrochlorid einnehmen (2 bis 3 g täglich), können zwei Filmtabletten Metfogamma® 500 mg durch eine Filmtablette Metfogamma® 1000 mg ersetzt werden.

- Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen.
- Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metformin sollte zunächst das bisherige Medikament abgesetzt und danach die Therapie mit Metformin in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

#### Kombination mit Insulin:

Metformin 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 zweimal bis dreimal 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 Metformin nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Metformin kann bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, Stadium 3a (Kreatinin-Clearance [ $CL_{KR}$ ] von 45–59 ml/min oder einer berechneten glomerulären Filtrationsrate [ $eGFR$ ] von 45–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) nur bei Fehlen anderer Faktoren, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen können, eingesetzt werden sowie unter folgenden Dosierungsanpassungen:

Die Initialdosis beträgt 500 mg oder 800 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich. Die maximale Dosis beträgt 1000 mg täglich, aufgeteilt in 2 Einzeldosen. Die Nierenfunktion ist engmaschig zu überwachen (alle 3–6 Monate).

Wenn  $CL_{KR}$  oder  $eGFR$  auf Werte < 45–59 ml/min bzw. 45–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> absinken, muss Metformin sofort abgesetzt werden.

#### Kinder und Jugendliche:

#### Monotherapie und Kombinationstherapie mit Insulin

- Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten können bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen verwendet werden.
- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal 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. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid, eingenommen in 2 oder 3 Einnahmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.
- Mäßige (Stadium 3b) und schwere Niereninsuffizienz oder Störung der Nierenfunktion ( $CL_{KR}$  < 45 ml/min oder  $eGFR$  < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.:
  - Dehydratation,
  - schwere Infektionen,
  - Schock,
- intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe unter 4.4);
- Erkrankungen (besonders akute Erkrankungen oder sich verschlechternde chronische Erkrankungen), die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie dekomensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 Metformin behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz oder sich akut verschlechternder Nierenfunktion. Besondere Aufmerksamkeit ist in Situationen erforderlich, in denen sich eine eingeschränkte Nierenfunktion entwickeln kann, z. B. bei Dehydratation (schwere Diarrhoe oder Erbrechen) oder bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika und zu Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID). Unter den aufgeführten, akuten Bedingungen ist Metformin vorübergehend abzusetzen.

Weitere Risikofaktoren müssen in Betracht gezogen werden, um eine Laktatazidose zu vermeiden, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände (wie dekomensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt) (siehe auch Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe, Verdauungsstörungen, wie Abdominalbeschwerden sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Patienten sollten aufgefordert werden, diese Anzeichen bei Auftreten sofort Ihrem Arzt mitzuteilen, besonders, wenn die Patienten bisher Metformin gut vertragen hatten. Metformin ist abzusetzen, zumindest vorübergehend, bis die Situation abgeklärt ist. Eine erneute Metformingabe sollte dann auf individueller Basis diskutiert werden unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risikoverhältnisses sowie der Nierenfunktion.



#### Diagnose:

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, 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. Bei Vorliegen einer Laktatazidose muss der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Ärzte sollten die Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

#### Nierenfunktion:

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des Kreatinin-Clearance durchgeführt werden (diese kann auf Basis des Serumkreatininspiegels mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden) oder der eGFR durchgeführt werden:

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Kreatinin-clearance an der unteren Grenze des Normbereiches liegt, sowie bei älteren Patienten.

Im Falle einer  $CL_{KR}$  von  $< 45$  ml/min (eGFR  $< 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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. bei Dehydratation oder bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID).

In diesen Fällen wird auch empfohlen, die Nierenfunktion vor Initiierung einer Therapie mit Metformin zu kontrollieren.

#### Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.

Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln:

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dadurch kann es zur Akkumulation von Metformin kommen, und dies kann das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Bei Patienten mit einer eGFR  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> muss Metformin vor, während und bis 48 Stunden nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf frühestens nach 48 Stunden erfolgen und nur dann, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und keine weitere Verschlechterung festgestellt worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) muss Metformin 48 Stunden vor der Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln abgesetzt werden, und die Fortsetzung der Therapie darf frühestens nach 48 Stunden erfolgen und nur, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und keine weitere Verschlechterung festgestellt worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

#### Chirurgische Eingriffe:

Metformin muss 48 Stunden vor einem elektiven chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff erfolgen oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur, wenn eine normale Nierenfunktion eindeutig festgestellt wurde.

#### 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 Nachbeobachtung der Wirkung von Metformin in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, 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 Sicherheit von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

#### 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.

### **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.

#### Iodhaltige Kontrastmittel:

Durch die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht.

Bei Patienten mit einer eGFR  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> muss Metformin vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf frühestens nach 48 Stunden erfolgen und nur dann, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und keine weitere Verschlechterung festgestellt worden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

#### **Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (z. B. Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika)**

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern notwendig, während der Therapie mit dem betreffenden Arzneimittel sowie nach dem Absetzen desselben an.

#### **Diuretika, im Besonderen Schleifendiuretika**

Sie können aufgrund ihres Potentials, die Nierenfunktion einzuschränken, das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöhen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Limitierte Daten über den Einsatz von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Patientinnen mit Diabetes schwanger sind oder dies werden möchten, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von Missbildungen des Foeten zu reduzieren.

#### Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur limitierte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Therapie mit Metformin nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen, sollte unter Berücksichtigung



sichtigung des Nutzen, des Stillens und des potentialen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

#### Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden, dies entspricht ungefähr dem Dreifachen der maximal beim Menschen empfohlenen Tagesdosis, basierend auf Vergleichen der Körperoberfläche.

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

Eine Monotherapie mit Metformin führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, 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 Behandlung mit Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ );  
häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ );  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ );  
Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ );  
Sehr selten ( $< 1/10.000$ ),  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

##### Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).
- Senkung der Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> 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 Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

##### Sehr selten:

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

##### Sehr selten:

- Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

#### Kinder und Jugendliche:

In publizierten und Postmarketing-Daten und 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: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metforminhydrochlorid wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung oder Vorhandensein von Begleitrisiken 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

#### Wirkmechanismus:

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl der basalen als auch der postprandialen Plasmaglukose. 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 Glukoseresorption.

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

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen:

In klinischen Studien war die Einnahme von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder mit einer 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 Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Typ 2-Diabetikern nachgewiesen.

Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, zeigte eine:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1000 Patientenjahre),  $p = 0,0023$ , sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1000 Patientenjahre),  $p = 0,0034$ ;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1000 Patientenjahre,  $p = 0,017$ ;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1000 Patientenjahre ( $p = 0,011$ ) und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1000 Patientenjahre ( $p = 0,021$ );
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre ( $p = 0,01$ ).

Bei Verwendung von Metformin als Begleitmedikament in Verbindung mit einem Sulfonylharnstoff konnte kein Vorteil hinsicht-





lich des klinischen Resultats nachgewiesen werden.

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

#### Kinder und Jugendliche:

Kontrollierte einjährige 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**

### Resorption

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) nach ca. 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 Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminresorption nicht linear ist.

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

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Tablette 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 ( $V_d$ ) 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 Kreatininclearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

Charakteristika verschiedener Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht werden. Aus diesem Grunde sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

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

Mehrfachdosenstudie: Diesbezügliche Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von 2 x täglich 500 mg für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Aufnahme ( $AUC_{0-1}$ ) um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell eingestellt werden muss, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Povidon (K 25), Hypromellose, Titandioxid (E171), Magnesiumstearat, Macrogol 6000

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blister (PVC/Aluminium) mit 15, 30, 60, 120, 180 und 600 (20 x 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. Inhaber der Zulassung**

Inhaber der Zulassung  
Wörlag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Deutschland  
Telefon: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: info@woerwagpharma.com

#### Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Deutschland  
Telefon: 0800/00 04 433  
Fax: 0800/00 04 434  
E-Mail: info@aaa-pharma.de

## **8. Zulassungsnummer**

54823.00.00

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10.06.2011

## **10. Stand der Information**

November 2015

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt