

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diabetex 1000 mg - Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metformin Hydrochlorid, entsprechend 780 mg Metformin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, ovale Filmtabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten.  
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 kann Diabetex in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.

Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Diabetex 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 und Art der Anwendung

Dosierung Erwachsene mit normaler Nierenfunktion ( $GFR \geq 90$  ml/min):

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von einer Filmtablette Diabetex 500 mg oder 850 mg 2 oder 3mal täglich während oder nach den Mahlzeiten. Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden.

Nach 10 – 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 Arzneimittels aus.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metformin täglich, aufgeteilt in drei Einnahmen.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metformin sollte zunächst das bisherige Arzneimittel 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. Metformin wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg 2 – 3mal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Dosierung 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).

Dosierung Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion / Nierenfunktionsstörung:

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

<b>GFR</b> ml/min	<b>Maximale Tagesdosis</b> (aufgeteilt auf 2-3 Dosen pro Tag)	<b>Zusätzliche Erwägungen</b>
60-89	3.000 mg	Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.
45-59	2.000 mg	Vor Einleitung einer Behandlung mit Metformin sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformin ist kontraindiziert.

Dosierung Kinder und Jugendliche:

*Monotherapie und Kombination mit Insulin:*

Diabetex 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 Metformin 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 Arzneimittels aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metformin, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Metformin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose), diabetisches Präkoma.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min).
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z.B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock.
- Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können (vor allem akute Erkrankungen oder Verschlechterung einer chronischen Erkrankung), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden.

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen.

Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ( $< 7,35$ ), erhöhte Laktatplasmaspiegel ( $> 5$  mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Im Falle einer Laktatazidose sollte der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

#### Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Kreatinin-Clearance (diese kann über die Serumkreatininspiegel mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel schätzungsweise bestimmt werden) oder die GFR vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Metformin darf bei Patienten mit einer GFR  $< 30$  ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (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. im Falle von Dehydrierung, oder beim Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). In diesen Fällen ist es auch empfohlen, die Nierenfunktion zu testen, bevor eine Behandlung mit Metformin eingeleitet wird.

#### Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

#### Kardiale Funktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für Hypoxie und Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Metformin, unter regelmäßiger Kontrolle der Herz- und Nierenfunktion, gegeben werden. Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### 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, Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen jedoch noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Metforminwirkungen 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 Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen nicht unterschieden, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

#### Weitere Vorsichtsmaßnahmen

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

##### **Alkohol**

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitt 4.3). Vermeiden Sie Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel.

##### **Jodhaltige Kontrastmittel**

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität wie Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika: Es könnten häufigere Messungen der Blutzuckerspiegel erforderlich sein, vor allem bei Beginn der Behandlung. Passen Sie die Dosierung des Metformins, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dem Absetzen desselben an.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

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

#### Schwangerschaft

Unkontrollierter Diabetes mellitus während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes oder chronischer Diabetes) wird mit einem erhöhten Risiko von angeborenen Geburtsfehlern und perinataler Mortalität in Verbindung gebracht.

Beschränkte Information zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen lässt nicht auf ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Störungen schließen. In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler

Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung.

Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder dies werden möchten, sollten nicht mit Metformin behandelt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von fetalen Missbildungen infolge von pathologischen Blutzuckerwerten zu senken.

#### Stillzeit

Metformin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Bisher wurden keine unerwünschten Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern beobachtet. Da diesbezüglich nur beschränkte Informationen vorliegen, wird Stillen während einer Metforminbehandlung nicht empfohlen. Die Entscheidung Abzustillen sollte nach ausführlicher Abschätzung des Nutzens des Stillen und des potentiellen Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Kind erfolgen.

#### Fertilität

Die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten wurde mit Metformindosen von 600 mg/kg/Tag nicht beeinflusst. Diese Dosis entspricht in etwa dem Dreifachen der empfohlenen, maximalen Tagesdosis beim Menschen bezogen auf die vergleichbare Körperoberfläche.

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

Eine Monotherapie mit Diabetex führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Meglitiniden) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Zu Behandlungsbeginn sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab. Um den oben genannten Nebenwirkungen vorzubeugen, wird empfohlen, Metformin in 2 oder 3 Tagesdosen einzunehmen und die Dosierung langsam zu erhöhen. Die folgenden Nebenwirkungen können während der Behandlung mit Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; selten  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; sehr selten  $< 1/10.000$ , nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Senkung der Resorption von Vitamin B12 sowie eine Senkung der Serumspiegel bei Langzeitbehandlung mit Metformin. Es wird empfohlen, dies als Ursache zu berücksichtigen, wenn ein Patient megaloblastische Anämie aufweist.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörungen

#### 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 verhindern wird empfohlen, Metformin während der oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen pro Tag einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Einzelfälle von veränderten Werten bei Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria

### Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten und in 1-jährigen 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 den 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 anzuzeigen über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metformin 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, Mittel zur Blutzuckersenkung, exkl. Insuline, Biguanide

ATC-Code: A10BA02

#### *Wirkmechanismus:*

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; sowie
- (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).

#### *Pharmakodynamische Wirkungen:*

In klinischen Studien wurde Metformin mit einem stabilen Körpergewicht oder einem geringfügigen Gewichtsverlust in Verbindung gebracht. 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 erwachsenen 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/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 hinsichtlich 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 1-jährige klinische Studien an einer begrenzten Patientenzahl im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigte eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Resorption:*

Nach einer oralen Dosis Metformin, wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) nach etwa 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 resorbierte 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 der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als  $1\mu\text{g/ml}$ . In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen von Metformin ( $C_{max}$ ) selbst bei maximaler Dosierung nicht  $5\mu\text{g/ml}$ .

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption 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 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 ( $V_d$ ) schwankte zwischen 63 und 276 Litern.

*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 Metforminkonzentration im Plasma steigt.

### **Charakteristika bei spezifischen Patientengruppen**

#### Nierenfunktionseinschränkung

Es liegen nur sehr beschränkte Daten für Personen mit Niereninsuffizienz vor und es konnten daher keine zuverlässigen Schätzungen der systemischen Exposition mit Metformin bei dieser Subgruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion durchgeführt werden. Eine Dosisanpassung sollte daher anhand von Überlegungen zur klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche:

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

Mehrfachdosenstudie: Diesbezügliche Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholten Gaben von 2 x täglich 500 mg für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Aufnahme (AUC 0-t) 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 hochtitriert werden muss, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Tablettenkern: Povidon, Magnesiumstearat.

Filmschicht: Talkum, Hypromellose, Povidon, Titandioxid (E-171), Stearinsäure.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

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

Nicht über 25°C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen (PVC/Aluminium).  
Packungen zu 20 und 60 Stück.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-24850

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2017

**REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.