

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metformin „ratiopharm“ 1000 mg - Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 780 mg Metformin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, oblonge, biconvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Bei Erwachsenen können Metformin „ratiopharm“ 1000 mg – Filmtabletten als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern über 10 Jahren und Jugendlichen können Metformin „ratiopharm“ 1000 mg-Filmtabletten als 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

*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 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid\*) zwei- oder dreimal täglich, während oder nach einer Mahlzeit.

- 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.  
Patienten, die hohe Dosierungen von Metformin einnehmen (2.000 – 3.000 mg täglich), nehmen 2 -3 Metformin „ratiopharm“ 1000 mg-Filmtabletten verteilt auf mehrere Einnahmen täglich.  
Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3.000 mg Metformin täglich.
- 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. Metformin wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg Metformin\*) zwei- 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).

### **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.

GFR ml/min	Maximale Tagesdosis (aufgeteilt auf 2-3 Dosen pro Tag)	Zusätzliche Erwägungen
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.

### **Kinder und Jugendliche**

#### Monotherapie und Kombination mit Insulin

- Metformin kann bei Kindern über 10 Jahren und bei Jugendlichen angewendet werden.
- Die übliche Anfangsdosis ist 500 mg oder 850 mg Metformin\*) einmal täglich.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung entsprechend den Blutzuckerwerten angepasst werden. Eine langsame Dosissteigerung kann sich günstig auf die gastrointestinale Verträglichkeit auswirken.
- Die maximal empfohlene Tagesdosis Metformin ist 2000 mg, aufgeteilt auf 2 – 3 Einzelgaben.

\*) Die Teilbarkeit der Metformin „ratiopharm“ 1000 mg-Filmtablette in gleiche Dosen ist gegeben; weiters stehen Metformin „ratiopharm“ 850 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

#### Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung während oder nach einer Mahlzeit.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Jede Art von 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
  - intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
  - kardiale oder respiratorische Insuffizienz
  - frischer Myokardinfarkt
  - Schock
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus
- Stillzeit (Siehe Abschnitt 4.6)

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

#### ***Laktatazidose***

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung), 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.

Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, ist Metformin abzusetzen und der Patient sofort stationär aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.9).

#### ***Nierenfunktion***

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (diese kann auf Basis des Serumkreatininspiegels mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt 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. Es ist zu beachten, dass insbesondere bei älteren Patienten der Serumkreatininwert allein nicht immer aussagekräftig ist. 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika).

### ***Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel***

Die intravasculäre 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).

### ***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.

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 muss vor Behandlungsbeginn mit Metformin bestätigt werden.

Im Verlauf kontrollierter klinischer Studien von einjähriger Dauer wurde kein Einfluss von Metformin auf Wachstum und Pubertät nachgewiesen, jedoch sind zu diesen besonderen Fragestellungen keine Langzeitdaten verfügbar. Eine sorgfältige Nachkontrolle einer Beeinflussung dieser Parameter durch Metformin bei Metformin-behandelten Kindern, insbesondere präpubertären Kindern, wird daher empfohlen.

#### ***- Kinder zwischen 10 und 12 Jahren***

Nur 15 Patienten dieser Altersgruppe nahmen an den kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen teil. Obwohl hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Metformin bei Kindern unter 12 Jahren keine Unterschiede zu älteren Kindern festgestellt wurden, wird bei der Verschreibung an Kinder zwischen 10 und 12 Jahren besondere Vorsicht empfohlen.

### ***Weitere Vorsichtsmaßnahmen***

- Alle Patienten sollen ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlehydratzufuhr 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 nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe oder Meglitinide) Vorsicht angebracht.

- Bei bakteriellen oder viralen Infektionen (z.B. Grippe, Atemwegsinfekt, Harnwegsinfekt) kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage mit der Folge einer Hyperglykämie kommen, sodass eine Anpassung der Behandlung bzw. eine vorübergehende Insulinbehandlung erforderlich ist.

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

##### ***Kontraindizierte Kombinationen***

###### ***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).

###### ***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.

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

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.

*Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), beta-2-Agonisten und Diuretika* besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität.

Informieren Sie den Patienten darüber, und messen Sie seinen Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen. Passen Sie die Dosierung des Antidiabetikums sofern notwendig während der Therapie mit dem anderen Medikament sowie nach dem Absetzen desselben an.

ACE-Hemmer können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Passen Sie die Dosierung des Antidiabetikums sofern notwendig während der Therapie mit dem anderen Medikament sowie nach dessen Absetzen an.

Cimetidin verzögert die Ausscheidung von Metformin und erhöht dadurch das Risiko einer Laktatazidose. Dies ist auch bei gleichzeitiger Anwendung folgender Wirkstoffe zu berücksichtigen: Ranitidin, Amilorid, Cefalexin, Digoxin, Morphin, Procainamid, Chinidin, Chinin, Topiramid, Triamteren, Trimethoprim, Trosipium und Vancomycin.

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

##### **Schwangerschaft**

Ein unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (egal ob Schwangerschaftsdiabetes oder Diabetes mellitus) geht einher mit dem erhöhten Risiko von kongenitalen Störungen und perinataler Sterblichkeit.

Begrenzte 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 bei Ratten in die Muttermilch über. Beim Menschen liegen diesbezüglich noch keine Erkenntnisse vor, und je nach der Bedeutung des Arzneimittels für die Gesundheit der Mutter ist zu entscheiden, ob das Stillen oder die Gabe von Metformin abgesetzt werden sollte.

#### 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 von Menschen bezogen auf die vergleichbare Körperoberfläche.

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

Eine Monotherapie mit Metformin „ratiopharm“ 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 (Sulfonylharnstoffe, Insulin, Repaglinid) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgende Einteilung wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100 und < 1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000 und < 1/100
Selten:	≥1/10.000 und < 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)

Bei langfristig mit Metformin behandelten Patienten wurde eine Senkung der Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> sowie eine Senkung der Serumspiegel beobachtet; bei Patienten mit megaloblastärer Anämie ist dies zu beachten.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörungen – metallischer Geschmack

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust; sie 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 einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Erythem, Pruritus, Urticaria

#### 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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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 85g 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: Orale Antidiabetika  
ATC-Code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkenden Wirkungen 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) Hemmung 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).

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-Cholesterin 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/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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

***Resorption***

Nach einer oralen Dosis Metformin, wird die maximale Konzentration ( $T_{max}$ ) in 2,5 Stunden 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 Metformin 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 – 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  $4\mu\text{g/ml}$ .

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 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 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 Metforminkonzentration im Plasma steigt.

### ***Kinder***

*Einmalgabe:* Nach einmaliger Gabe von 500 mg Metformin zeigten pädiatrische Patienten in einer Studie ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie gesunde Erwachsene.

*Wiederholte Gabe:* Die Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach mehrmaliger Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Metformin an pädiatrische Patienten während 7 Tagen wurden die Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Verfügbarkeit ( $AUC_{0-t}$ ) im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die mit 500 mg Metformin zweimal täglich während 14 Tagen behandelt wurden, um ca. 33 bzw. 40 % reduziert. Da die Dosis entsprechend der glykämischen Kontrolle individuell eingestellt wird, ist dieser Befund nur von eingeschränkter klinischer Relevanz.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### *Tablettenkern:*

Hypromellose

Povidon

Magnesiumstearat

hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

#### *Filmüberzug:*

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

Primärpackmittel: Blisterpackung aus PVC-/PVDC-/Aluminiumfolie  
Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel

20 und 60 Stück

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25597

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2017

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig