

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metformin Bluefish 1000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten der Größe 19,2 x 19,2 mm, mit der Prägung „A“ auf der einen Seite und der Prägung „62“ auf der anderen Seite und mit einer Einkerbung zwischen „6“ und „2“. 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 Metformin Bluefish in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Bluefish 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 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 Metforminhydrochlorid-Dosis erhalten (2 g bis 3 g pro Tag), ist es möglich, zwei Metformin HCl Bluefish 500 mg Filmtabletten durch eine Metformin HCl Bluefish 1.000 mg Filmtablette zu ersetzen.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich, aufgeteilt auf 3 Einnahmen.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metforminhydrochlorid 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 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	--	

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

#### ***Monotherapie und Kombination mit Insulin***

- Metformin Bluefish 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 täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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, wie Dehydratation, schwere Infektionen, Schock;
- Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können (insbesondere akute Erkrankungen oder Verschlimmerung chronischer Erkrankungen), wie kardiale oder Atemversagen, 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 NSAR) 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.

##### *Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung*

Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELASSyndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELASSyndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

##### *Nierenfunktion*

Die GFR sollte 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).

#### *Herzfunktion*

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Risiko einer Hypoxie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Überwachung der Herz- und Nierenfunktion angewendet werden.

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

#### *Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel*

Die intravasculäre Anwendung iodhaltiger 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 h 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 eines Typ 2-Diabetes mellitus muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während einjähriger 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 Wirkungen 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 Arzneimittelsicherheit von Metformin bei diesen Kindern 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.

#### *Weitere Vorsichtsmaßnahmen*

- Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine regelmäßige Verteilung der Kohlehydratzufuhr 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 kann die Vitamin-B12-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B12-Spiegels steigt mit zunehmender Metformindosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, die bekanntermaßen einen Vitamin-B12-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf Vitamin-B12-Mangel (wie Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin-B12-Serumspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel könnten regelmäßige Vitamin-B12-Kontrollen erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie vertragen wird und nicht kontraindiziert ist, und es sollte eine angemessene Korrekturbehandlung des Vitamin-B12-Mangels gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

- Metformin alleine führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder oralen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffen oder Meglitiniden) Vorsicht geboten.

#### **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.

###### *Iodhaltige 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 denen besondere Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSAR 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.

##### Arzneimittel mit einer intrinsischen hyperglykämischen Wirkung wie Glucocorticoide (systemische oder lokale Anwendung) und Sympathomimetika.

Eine häufigere Überwachung der Glucosewerte im Blut kann erforderlich sein, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Wenn notwendig, ist die Dosierung von Metformin während der Therapie und bei Absetzen der betreffenden Arzneimittel anzupassen.

##### *Transporter für organische Kationen (OCT)*

Metformin ist ein Substrat der beiden Transporter OCT1 und OCT2.

Die gleichzeitige Verabreichung von Metformin mit

- Inhibitoren von OCT1 (wie Verapamil) können die Wirksamkeit verringern.
- OCT1-Induktoren (wie Rifampicin) können die gastrointestinale Absorption und Wirksamkeit von Metformin erhöhen.
- OCT2-Inhibitoren (wie Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) können die renale Ausscheidung von Metformin vermindern und somit zu einem Anstieg der Metformin-Plasmakonzentration führen.
- Inhibitoren sowohl von OCT1 als auch von OCT2 (wie Crizotinib, Olaparib) können die Wirksamkeit und die renale Ausscheidung von Metformin verändern.

Daher ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wenn diese Arzneimittel mit Metformin verabreicht werden, da die Metformin-Plasmakonzentration ansteigen kann. Falls erforderlich, kann eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirksamkeit von Metformin verändern können.

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

##### Schwangerschaft

Ein nicht kontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (schwangerschaftsbedingt oder permanent) steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko von vererbten Missbildungen und perinataler Mortalität.

Eine Begrenzte Menge an Daten aus der Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen zeigt kein erhöhtes Risiko vererbter Missbildungen an.

Studien bei Tieren zeigen keine schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung an (siehe Abschnitt 5.3).

Einer Patientin, die plant, schwanger zu werden, und während der Schwangerschaft wird empfohlen, dass ein Diabetes nicht mit Metformin behandelt wird, es kann jedoch Insulin angewendet werden, um die Glucosewerte so nahe wie möglich an den Normalwerten zu halten, um das Risiko für Missbildungen des Fötus' zu verringern.

#### Stillzeit

Metformin wird in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Bei Neugeborenen/Kleinkindern wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Da jedoch nur begrenzte Daten verfügbar sind, wird das Stillen während der Behandlung mit Metformin nicht empfohlen. Die Entscheidung ob das Stillen fortgesetzt werden soll, sollte durch in Betracht ziehen des Nutzens des Stillens und des möglichen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

#### Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurde die Fertilität durch Metformin nicht beeinflusst, wenn es in Dosen in der Höhe von 600 mg/kg/Tag verabreicht wurde, was basierend auf Vergleichen der Körperoberfläche annähernd der dreifachen empfohlenen Tagesdosis für Menschen betrug.

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

Eine Monotherapie mit Metformin führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen 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 (z.B. Sulfonylharnstoffen, Insulin oder Meglitiniden) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Während der Einleitung der Behandlung sind die häufigsten Nebenwirkungen Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen wieder spontan zurückgehen. Um sie zu verhindern, wird empfohlen, Metformin in 2 oder 3 täglichen Dosen einzunehmen und die Dosen langsam zu erhöhen.

Die folgenden Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit Metformin auftreten. Die Häufigkeiten werden wie folgt 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 ( $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrades präsentiert.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

*Häufig:* Vitamin B12-Abnahme/Mangel (siehe Abschnitt 4.4).

*Sehr selten:* Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Nervensystems:

*Häufig:* Geschmacksstörungen

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr häufig:* Gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Diarrhöe, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Beschwerden 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 Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

## Leber- und Gallenerkrankungen:

*Sehr selten:* Einzelberichte von abnormen Werten bei Leberfunktionstest oder Hepatitis, die nach Absetzen der Behandlung mit Metformin reversibel sind

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

*Sehr selten:* Hautreaktionen wie Erythema, Pruritus, Urticaria.

## Pädiatrische Population

In Daten nach der Markteinführung und aus kontrollierten klinischen Studien in einer begrenzten pädiatrischen Population mit Patienten im Alter von 10–16 Jahren, die innerhalb eines Jahres behandelt wurden, waren die Berichte über Nebenwirkungen in Art und Schweregrad ähnlich denen bei 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 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 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 Lactat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Biguanide,  
ATC-Code: A10BA02

## Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer 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:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse;
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung;
- Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

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

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

## Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien stand die Anwendung von Metformin in Zusammenhang mit entweder einem stabilen Körpergewicht oder einem mäßig ausgeprägten Gewichtsverlust.

Beim Menschen besitzt Metforminhydrochlorid 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 Triglyceride.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

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/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 diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, 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 Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 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.

### Pädiatrische Population

Kontrollierte einjährige 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 Metforminhydrochlorid wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) nach annähernd 2,5 Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg oder 850 mg Filmtablette Metforminhydrochlorid 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 Resorption von Metformin nicht linear ist.

Bei den empfohlenen Dosen 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 4 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler Gabe einer 850 mg Tablette zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (Fläche unter der Kurve, 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 Creatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Konzentration von Metformin im Plasma steigt.

### Merkmale bei bestimmten Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

Die verfügbaren Daten bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich, und es konnte keine zuverlässige Schätzung der systemischen Exposition gegenüber Metformin in dieser Untergruppe im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion vorgenommen werden. Daher sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

### Pädiatrische Population:

Einzelstudie: 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 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 zu pharmakologischer Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Povidon

Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose

Macrogol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Metformin Bluefish 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 oder 120 Filmtabletten in Blisterpackungen (PVC/PVdC/Aluminium), jede Blisterpackung enthält 10 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Gävlegatan 22  
113 30 Stockholm  
Schweden

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-28267

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Dezember 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

03.2025

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.