

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metformin Genericon 850 mg Filmtabletten  
Metformin Genericon 1000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metformin Genericon 850 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 662,9 mg Metformin.

Metformin Genericon 1000 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Metformin Genericon 850 mg Filmtabletten: Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „MH“ auf einer Seite.

Metformin Genericon 1000 mg Filmtabletten: Weiße, bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „M“ und „T“, getrennt durch eine Kerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 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 Genericon in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Genericon 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 ist die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels anzupassen. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus.

Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich, aufgeteilt in drei Einnahmen.

Bei Patienten, die hohe Dosierungen von Metforminhydrochlorid einnehmen (2-3 g täglich), können zwei 500 mg Filmtabletten durch eine Filmtablette Metformin Genericon 1 000 mg ersetzt werden.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metformin soll 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.

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 soll 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 soll die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine weitere Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten soll 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 sollen Faktoren, die das Risiko für eine 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 Genericon kann 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 ist die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels anzupassen. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus. Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid täglich, 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 oder 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 für eine Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) ist Metformin vorübergehend abzusetzen und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufzunehmen.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z.B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) ist bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht einzuleiten. 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 sind auf das Risiko für eine Laktatazidose hinzuweisen. 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 (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD), wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko

für eine Exazerbation der Laktatazidose und neurologische Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

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

#### Nierenfunktion

Die GFR ist vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet werden und ist in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

#### 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).

#### 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 für eine 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 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 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 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 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 sind regelmäßig durchzuführen.

Metformin kann den Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel senken. Das Risiko für einen niedrigen Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (wie z.B. Anämie oder Neuropathie) sind die Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel zu überwachen. Eine regelmäßige Vitamin-B<sub>12</sub>-Überwachung könnte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel erforderlich sein. Die Metformin-Therapie ist so lange fortzusetzen, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel hat im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien zu erfolgen.

Metformin alleine führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der 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.

###### *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 deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko für eine 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.

###### *Medizinprodukte mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (z.B. 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.

###### *Organische Kationentransporter (OCT)*

Metformin ist ein Substrat beider Transporter OCT1 und OCT2. Gemeinsame Gabe von Metformin mit

- OCT1-Inhibitoren (wie Verapamil) können die Wirksamkeit von Metformin verringern.
- OCT1-Induktoren (wie Rifampicin) können die gastrointestinale Resorption und die Wirkung von Metformin verstärken.
- OCT2-Inhibitoren (wie Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) können die renale Ausscheidung von Metformin verringern und somit die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen.
- Inhibitoren, die sowohl OCT1 als auch OCT2 inhibieren (wie Crizotinib, Olaparib), können die Wirksamkeit und renale Ausscheidung von Metformin verändern.

Vorsicht ist deshalb angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen könnte, dies gilt im Besonderen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sofern erforderlich, ist eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht zu ziehen, da OTC-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

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

##### Schwangerschaft

Unkontrollierte Hyperglykämie in der perikonzeptionellen Phase und während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen, Schwangerschaftsverlust, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie und perinatale Mortalität verbunden. Es ist wichtig den Blutzuckerspiegel während der gesamten Schwangerschaft so nahe wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko für unerwünschte Hyperglykämie-bedingte Folgen für die Mutter und ihr Kind zu verringern.

Metformin passiert die Plazenta in Konzentrationen, die so hoch sein können wie die mütterlichen Konzentrationen.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Geburten) aus einer registerbasierten Kohortenstudie und veröffentlichten Daten (Metaanalysen, klinische Studien und Register) deuten auf kein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen oder feto-/neonatale Toxizität nach Exposition gegenüber Metformin in der perikonzeptionellen Phase und/oder während der Schwangerschaft hin.

Es gibt begrenzte und nicht eindeutige Evidenzen für die Wirkung von Metformin auf den langfristigen Gewichtsverlauf von Kindern, die in utero exponiert wurden. Metformin scheint die motorische und soziale Entwicklung bis zu einem Alter von 4 Jahren bei Kindern, die während der Schwangerschaft ausgesetzt waren, nicht zu beeinflussen, wenngleich die Daten zu Langzeitergebnissen begrenzt sind.

Wenn es klinisch notwendig ist, kann die Verwendung von Metformin während der Schwangerschaft und in der perikonzeptionellen Phase zusätzlich oder als Alternative zu Insulin in Betracht gezogen werden.

##### 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 soll nach ausführlicher Abschätzung des Nutzens des Stillens und des potentiellen Risikos für unerwünschte 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 Metformin führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten müssen jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Meglitiniden) das Risiko für eine 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 unter Metformin auftreten. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig: > 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.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig</i>	Abnahme/Mangel an Vitamin B <sub>12</sub> (siehe Abschnitt 4.4)
	<i>Sehr selten</i>	Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Geschmacksveränderungen – metallischer Geschmack
	<i>Gelegentlich</i>	Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab. 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 Verträglichkeit ebenfalls verbessern.
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Sehr selten</i>	Einzelfälle von Abnormalitäten bei Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Sehr selten</i>	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 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 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 Laktat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insulin; 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.

Metformin reduziert die basale Hyperinsulinämie und verringert in Kombination mit Insulin den Insulinbedarf.

Metformin übt seine antihyperglykämische Wirkung über mehrere Mechanismen aus:

- Metformin reduziert die hepatische Glukoseproduktion;
- Metformin erleichtert die periphere Glukoseaufnahme und -verwertung, zum Teil durch Erhöhung der Insulinwirkung;
- Metformin verändert den Glukoseumsatz im Darm: Die Aufnahme aus dem Blutkreislauf wird erhöht und die Absorption aus der Nahrung wird verringert. Zu den zusätzlichen Mechanismen, die dem Darm zugeschrieben werden, gehören eine erhöhte Freisetzung von Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) und eine Abnahme der Gallensäureresorption. Metformin verändert das Darmmikrobiom.

Metformin kann das Lipidprofil bei hyperlipidämischen Personen verbessern.

In klinischen Studien wurde Metformin mit einem stabilen Körpergewicht oder einem geringfügigen Gewichtsverlust in Verbindung gebracht.

Metformin ist ein Aktivator der Adenosinmonophosphat-Protein-Kinase (AMPK) und erhöht die Transportkapazität aller Arten von Glukosetransportern (GLUTs).

### 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 für alle 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.

### 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 Metforminhydrochlorid-Tabletten wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) nach etwa 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 Metforminresorption nicht linear ist.

Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1  $\mu\text{g/ml}$ . In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Metformin 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 oraler Gabe einer 850 mg Tablette 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.

### Stoffwechsel

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 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 hat daher anhand von Überlegungen zur klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

Einzelstudiesstudie: 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 ( $AUC_{0-1}$ ) 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 Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Povidon K25

Stearinsäure 50

kolloidales Siliciumdioxid

#### Tablettenfilm

Opadry weiß OY-S-7257 bestehend aus:

Hypromellose 5cP

Titandioxid

Hypromellose 15cP

Hypromellose 50cP

Macrogol 400

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Blisterpackung (PVC/Aluminium) zu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Stück.

Tablettenbehältnis (Polyethylen oder Polypropylen) zu 100 und 200 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz

E-Mail: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Metformin Genericon 850 mg Filmtabletten: 1-30503

Metformin Genericon 1000 mg Filmtabletten: 1-30508

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.06.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.11.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2025

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.