

METFORMIN 500 mg BASICS
METFORMIN BASICS 850 mg
METFORMIN BASICS 1000 mg



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEI-MITTEL

METFORMIN 500 mg BASICS
 METFORMIN BASICS 850 mg
 METFORMIN BASICS 1000 mg
 Filmtabletten

Wirkstoff: Metforminhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

METFORMIN 500 mg BASICS
 Jede Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid.

METFORMIN BASICS 850 mg
 Jede Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid.

METFORMIN BASICS 1000 mg
 Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

METFORMIN 500 mg BASICS sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung 17 LG auf einer Seite und plan auf der anderen Seite.

METFORMIN BASICS 850 mg sind weiße, oblonge Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen und einer tiefen Bruchkerbe auf der anderen Seite.

METFORMIN BASICS 1000 mg sind weiße, oblonge Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen und einer tiefen Bruchkerbe auf der anderen Seite.

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 BASICS 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 BASICS 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 Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von einer Filmtablette mit 500 mg bzw. 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.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid (bis 6 Filmtabletten METFORMIN 500 mg BASICS täglich bzw. bis 3½ Filmtabletten METFORMIN BASICS 850 mg täglich bzw. bis 3 Filmtabletten METFORMIN BASICS 1000 mg).

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metforminhydrochlorid sollte zunächst das bisherige Medikament abgesetzt und danach die Therapie mit Metforminhydrochlorid in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen. Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von einer Filmtablette mit 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder ab 10 Jahren und Jugendliche

Monotherapie und Kombinationstherapie mit Insulin

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von einer Filmtablette mit 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, während oder nach der Mahlzeit.

Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Blutzuckerwerten angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Medikamentes aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2g Metforminhydrochlorid täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sind unzerkaut während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. 2 oder mehr Filmtabletten sind über den Tag verteilt, z.B. jeweils 1 Filmtablette mit oder nach dem Frühstück und Abendessen einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Metforminhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile;
- diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60ml/min);
- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektionen,
 - Schock;
- intravenöse Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe unter 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“);

METFORMIN 500 mg BASICS
METFORMIN BASICS 850 mg
METFORMIN BASICS 1000 mg



- akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
 - kardiale oder respiratorische Insuffizienz;
 - frischer Myokardinfarkt;
 - Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus;
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose:

Bei der Laktatazidose handelt es sich um eine seltene, jedoch schwerwiegende (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung) metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metforminhydrochlorid behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden (z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände).

Diagnose:

Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe mit Abdominalbeschwerden und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, sollte Metforminhydrochlorid abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

Nierenfunktion:

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des Serumkreatininspiegels durchgeführt werden:

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatininspiegel an der oberen Grenze des Normbereichs

liegt, sowie bei älteren Patienten.

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. Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln:

Da die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen kann, sollte die letzte Dosis Metforminhydrochlorid spätestens 48 Stunden vor solchen Untersuchungen eingenommen werden. Die Therapie sollte nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion fortgesetzt werden.

Chirurgische Eingriffe:

Metforminhydrochlorid sollte 48 Stunden vor selektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose oder unter Anwendung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff erfolgen bzw. nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche:

Die Diagnose eines Typ 2-Diabetes 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 Beobachtung möglicher Metforminwirkungen in Bezug auf diese Parameter 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 Kindern unter 12 Jahren nicht unterschieden von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern, wird

besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

- Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät weiterführen.
- Die Routine – Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.
- Metforminhydrochlorid allein führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen Vorsicht angebracht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Alkohol

Bei akuter Alkoholintoxikation besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose, vor allem im Zusammenhang mit:

- Fasten oder Mangelernährung;
 - Leberinsuffizienz.
- Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Durch die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht. Die letzte Dosis Metforminhydrochlorid sollte spätestens 48 Stunden vor solchen Untersuchungen eingenommen werden. Die Therapie sollte nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion fortgesetzt werden.

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), **β₂-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 an-

METFORMIN 500 mg BASICS
METFORMIN BASICS 850 mg
METFORMIN BASICS 1000 mg



deren 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft

Gegenwärtig sind noch keine diesbezüglichen epidemiologischen Daten verfügbar. In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder dies werden möchten, sollten nicht mit Metforminhydrochlorid 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.

Anwendung in der 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 abgestellt oder Metforminhydrochlorid abgesetzt werden sollte.

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

Eine Monotherapie mit METFORMIN BASICS 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 Metforminhydrochlorid und anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Insulin, Repaglinid) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 - < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 - < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 - < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

• **Gastrointestinale Beschwerden**

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, Metforminhydrochlorid 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.

• **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig:
Geschmacksveränderungen.

• **Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr selten:
Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

• **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Sehr selten:
Bei langfristig mit Metformin behandelten Patienten wurde sehr selten eine verminderte Absorption von Vitamin B12 sowie eine Senkung der Serumspiegel beobachtet. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Sehr selten:
Laktatazidose (0,03 Fälle / 1000 Patientenjahre; siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

• **Leber- und Gallenerkrankungen**

Sehr selten:
Abnormalitäten der Leberfunktionsstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metforminhydrochlorid reversibel sind.

Limitierte Daten zeigten bei Kindern und Jugendlichen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei Erwachsenen.

4.9 Überdosierung

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

ORALES ANTIDIABETIKUM
(Verdauungstrakt und Metabolisierung)
ATC-Code: A10BA02

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;
- (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

METFORMIN 500 mg BASICS
METFORMIN BASICS 850 mg
METFORMIN BASICS 1000 mg



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 Metforminhydrochlorid behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metforminhydrochlorid 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: Metforminhydrochlorid 7,5 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse / 1000 Patientenjahre, $p = 0,017$;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metforminhydrochlorid 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: Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Zahl

von Patienten im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird die maximale Konzentration (T_{max}) nach 2,5 Stunden 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 absorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20 – 30 %. Nach oraler Gabe ist die Absorption von Metforminhydrochlorid 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 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 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 (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.

Kinder:

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

Mehrfachdosenstudie: Nach wiederholter Gabe von 2x täglich 500mg Metformin für 7 Tage waren die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Aufnahme (AUC) um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert, im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2x 500mg erhielten. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell titriert wird, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1996 mit **METFORMIN 500 mg BASICS** durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

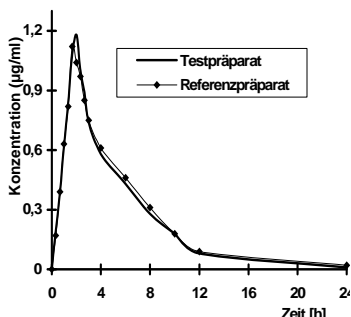
	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}): [µg / ml]	1,33 ± 0,05	1,27 ± 0,03
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): [h]	1,83 ± 0,07	1,88 ± 0,07
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): [µg / ml * h]	5,94 ± 0,35	6,16 ± 0,42

* Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

METFORMIN 500 mg BASICS
METFORMIN BASICS 850 mg
METFORMIN BASICS 1000 mg



Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations – Zeit – Diagramm:

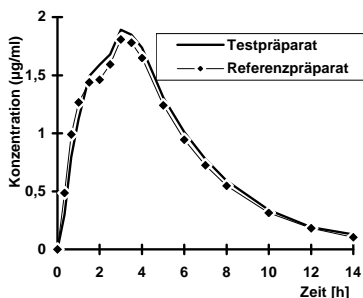


Eine im Jahr 1995 mit **METFORMIN BASICS 850 mg** durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 20 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}): [µg / ml]	2,08 ± 0,44	1,98 ± 0,52
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): [h]	2,93 ± 0,78	3,05 ± 0,74
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): [µg / ml * h]	12,08 ± 2,85	11,62 ± 2,65

* Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



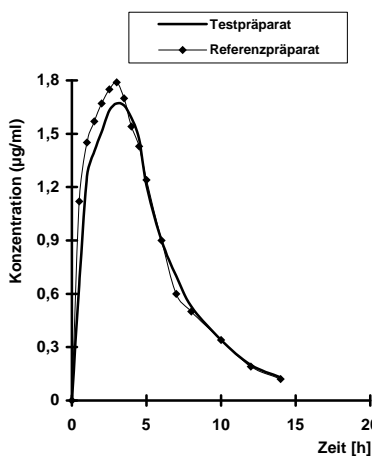
Eine im Jahr 2002 mit **Metformin Basics 1000 mg** durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 gesunden Probanden (12 m/ 12 w, 18-45 Jahre) ergab nach einmaliger Einnahme im Vergleich zum Referenzpräparat:

Applikationsbedingungen: nüchtern

	Testpräparat		Referenzpräparat	
	Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung
(C _{max}) [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	1,88	28,2 %	1,96	23,5 %
(AUC _{last}) [ng x h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	10,91	25,9 %	11,36	26,5 %
(t _{max}) [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	3,06	29,4 %	2,73	38,8 %

CV_{Anova-log} beträgt für AUC_{last} 16,14% und für C_{max} 19,14% bezogen auf das Verhältnis Test- zu Referenzpräparat.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations – Zeit – Diagramm:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach den präklinischen Daten besteht aufgrund der konventionellen Studien hinsichtlich pharmakologischer Sicherheit, Toxizität von wiederholten Dosen, Genotoxizität, karzinogenes Potenzial und Reproduktionstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

METFORMIN 500 mg BASICS

Tablettenkern:
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Maisstärke, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.),

Film-Überzug:
 Hypromellose, Titandioxid (E 171), Propylenglycol, Macrogol 6000, Talkum.

METFORMIN BASICS 850 mg

Hypromellose, Povidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Titandioxid (E 171).

METFORMIN BASICS 1000 mg

Hypromellose, Povidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

METFORMIN 500 mg BASICS
 Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

METFORMIN BASICS 850 mg
 Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

METFORMIN BASICS 1000 mg
 Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

METFORMIN 500 mg BASICS:

Originalpackungen mit 120 (N2) Filmtabletten

METFORMIN 850 mg BASICS:
 Originalpackungen mit 30 (N1) und 120 (N2) Filmtabletten

METFORMIN 1000 mg BASICS:
 Originalpackungen mit 30 (N1) und 120 (N2) Filmtabletten

METFORMIN 500 mg BASICS
METFORMIN BASICS 850 mg
METFORMIN BASICS 1000 mg



7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Telefon: (0214) 4 03 99-0
Telefax: (0214) 4 03 99-199
E-Mail: info@ranbaxy.de
Internet-Adresse: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

METFORMIN 500 mg BASICS
43619.00.00

METFORMIN BASICS 850 mg
40286.00.00

METFORMIN BASICS 1000 mg
55597.00.00

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

METFORMIN 500 mg BASICS
28.01.2000/ 12.04.2007

METFORMIN BASICS 850 mg
26.01.1998 / 25.08.2003

METFORMIN BASICS 1000 mg
22.04.2004/ 17.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig