

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metformin Pfizer 850 mg Filmtabletten

Metformin Pfizer 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metformin Pfizer 850 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 663 mg Metformin.

Metformin Pfizer 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 Pfizer 850 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung "A" auf der einen Seite und "61" auf der anderen Seite

Metformin Pfizer 1000 mg Filmtabletten

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Kerbe zwischen der Prägung "6" und "2" auf der einen Seite und der Prägung "A" auf der anderen Seite. Die Kerbe dient nur dazu, die Tablette zum einfacheren Schlucken zu zerbrechen, und nicht dazu, die Tablette in gleiche Dosen zu teilen.

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 können Metformin Pfizer Filmtabletten in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen können Metformin Pfizer Filmtabletten 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 Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Zum Einnehmen

Erwachsene

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

- Die übliche Initialdosis beträgt 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 aus.

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

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 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 Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Monotherapie und Kombination mit Insulin

- Metformin Pfizer Filmtabletten können bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen angewendet werden.
- Die übliche Initialdosis beträgt 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 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
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma

- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 60 ml/Min.)
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können
 - Dehydratation
 - schwere Infektionen
 - Schock
 - intravasculäre Gabe von iodhaltigen 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

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 Metformin 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, länger dauerndes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände).

Diagnose

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe in Verbindung mit Verdauungsstörungen (wie Abdominalbeschwerden) sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden.

Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe, 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 Metformin abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Ärzte sollten Patienten auf die Risiken und Symptome von Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Kreatinin-clearance durchgeführt werden (diese kann auf Basis des Serumkreatininspiegels mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden):

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Kreatininspiegel an der oberen Grenze des Normbereiches 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 iodhaltigen Kontrastmitteln

Die intravasculäre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann zu einer Akkumulation von Metformin und somit zu einem erhöhten Risiko für Laktatazidose führen. Metformin muss daher vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss 48 Stunden vor einem selektiven chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung erfolgen und nur, wenn eine normale Nierenfunktion eindeutig festgestellt wurde.

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.

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

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 Nachbeobachtung der Wirkung 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 Metforminhydrochlorid bei diesen Kindern nicht von der Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen unterscheiden, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metforminhydrochlorid für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

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 oder alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Durch die intravasculäre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht.

Metformin muss vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (z.B: Glucocorticoide (systemische oder lokale Anwendung) und Sympathomimetika).

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern notwendig, während der Therapie mit dem betreffenden Arzneimittel sowie nach dem Absetzen desselben an.

Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, können aufgrund ihres Potenzials, die Nierenfunktion einzuschränken, das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöhen.

ACE-Hemmer können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Daher kann eine Dosisanpassung von Metformin während und nach dem Hinzunehmen oder Absetzen dieser Arzneimittel notwendig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Begrenzte Daten über den Einsatz von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf eine Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Wenn Patientinnen mit Diabetes schwanger sind oder dies werden möchten, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von Missbildungen des Fötus zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen / Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur begrenzte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Therapie mit Metformin nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen, sollte

unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens und des potentialen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden, dies entspricht ungefähr dem Dreifachen der maximal beim Menschen empfohlenen Tagesdosis, basierend auf Vergleichen der 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 sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe, Insulin, Metagliniden) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter einer Behandlung mit Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksveränderung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Symptome zu verhindern, wird empfohlen, Metformin während der oder nach den Mahlzeiten in Form von zwei oder drei Einzeldosen pro Tag einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketingdaten und in einjährigen 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. Insuline; Biguanide

ATC-Code: A10BA02

Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid 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) Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption

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

Metforminhydrochlorid erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten, an der Membran befindlichen Transportproteinen für Glukose (GLUTs).

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. Metforminhydrochlorid führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

Klinische Wirksamkeit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen.

Bei der Analyse der Resultate für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit 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, 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 Metforminhydrochlorid 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.

Kinder und Jugendliche

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 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 Resorption von Metforminhydrochlorid unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Resorption von Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 $\mu\text{g/ml}$.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metforminhydrochlorid 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. Metforminhydrochlorid 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

Metforminhydrochlorid wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Ausscheidung

Die renale Clearance für Metforminhydrochlorid beträgt $> 400 \text{ ml/Min.}$, was darauf hinweist, dass Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochloridkonzentration im Plasma steigt.

Kinder und Jugendliche

Einzeldosisstudie: 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 zweimal 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 zweimal 500 mg erhielten. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell eingestellt werden muss, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister: 5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Metformin Pfizer 850 mg Filmtabletten

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 oder 400 Filmtabletten in Blisterpackungen (klares/durchsichtiges PVC/PVDC/Aluminium) oder (PVC/aluminium).

Metformin Pfizer 1000 mg Filmtabletten

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 oder 180 Filmtabletten in Blisterpackungen (klares/durchsichtiges PVC/PVDC/ Aluminium) oder (PVC/aluminium).

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

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Metformin Pfizer 850 mg Filmtabletten: 1-29262

Metformin Pfizer 1000 mg Filmtabletten: 1-29263

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juni 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

07/2014

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig