Metformin Actavis 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 500 mg Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 390 mg Metformin-Base.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Metformin Actavis 500 mg Filmtabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „MF“ auf einer Seite.

Metformin Actavis 850 mg Filmtabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „MH“ auf einer Seite.

Metformin Actavis 1000 mg Filmtabletten:

Weiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „M“ bzw. „T“ zu beiden Seiten der Bruchkerbe. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch diätetische Maßnahmen und körperliche Aktivität keine ausreichende Einstellung des Blutglukosespiegels erreicht wird.

- Bei Erwachsenen können Metformin Actavis Filmtabletten als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren können Metformin Actavis Filmtabletten als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nach Versagen diätetischer Maßnahmen als First-Line-Therapie mit Metformin behandelt wurden, wurde eine Reduktion diabetesbedingter Komplikationen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 2- oder 3-mal täglich. Die Einnahme erfolgt zu oder nach den Mahlzeiten.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis anhand der Blutglukosewerte angepasst werden. Eine langsame Dosissteigerung kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.
- Die empfohlene Maximaldosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid pro Tag auf 3 Einzeldosen verteilt.
- Bei geplanter Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum: Das andere Mittel ist abzusetzen und die Behandlung mit Metformin in der oben angegebenen Dosis zu beginnen.

Kombination mit Insulin:

Metformin und Insulin können als Kombinationstherapie angewendet werden, um eine bessere Einstellung des Blutglukosespiegels zu erreichen. Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosis von 500 mg bzw. 850 mg 2- oder 3-mal täglich eingenommen; gleichzeitig wird die Insulindosierung anhand der Blutglukosewerte angepasst.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sollte wegen einer möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion die Metformindosierung der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden. Die Nierenfunktion muss regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Monotherapie und Kombination mit Insulin

- Metformin Actavis Filmtabletten können bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren angewendet werden.
- Die übliche Anfangsdosis beträgt 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 1-mal täglich. Die Einnahme erfolgt zu oder nach den Mahlzeiten.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis anhand der Blutglukosewerte angepasst werden. Eine langsame Dosissteigerung kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid pro Tag auf 2 oder 3 Einzeldosen verteilt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance <60 ml/min).
- Akute Umstände, die zur einer beeinträchtigten Nierenfunktion führen können, wie Dehydratation, schwere Infektionen oder Schock
- Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz, nicht lange zurückliegender Myokardinfarkt oder Schock

- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine seltene, aber schwerwiegende (hohe Mortalität ohne sofortige Behandlung) metabolische Komplikation, die aufgrund einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Bisher bekannt gewordene Fälle von Laktatazidose unter Einnahme von Metformin betrafen vorwiegend Diabetespatienten mit erheblicher Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden, wie z.B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholgenuss, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände.

Diagnose:

Die Möglichkeit einer Laktatazidose muss in Betracht gezogen werden, wenn unspezifische Anzeichen wie Muskelkrämpfe mit Verdauungsstörungen wie Abdominalschmerzen und schwere Asthenie auftreten.

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen und Hypothermie mit anschließendem Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein erniedrigter Blut-pH-Wert, Plasmalaktatspiegel oberhalb von 5 mmol/l sowie eine vergrößerte Anionenlücke und ein erhöhtes Laktat-Pyruvat-Verhältnis. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte Metformin abgesetzt und der Patient unverzüglich stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen die Kreatininclearance bestimmt werden (die Kreatininclearance kann anhand des Serumkreatininspiegels durch Anwendung der Cockroft-Gault-Formel abgeschätzt werden):

- Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mindestens einmal pro Jahr.
- Bei Patienten mit Serumkreatininspiegel an der oberen Grenze des Normbereichs sowie bei älteren Patienten mindestens 2 bis 4-mal pro Jahr.

Eine eingeschränkte 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. zu Beginn einer antihypertensiven oder einer diuretischen Therapie oder bei Beginn einer Therapie mit einem nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimittel (NSAID).

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Administration jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann eine Akkumulation von Metformin verursachen, die das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose steigert. Metformin muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Einnahme darf erst fortgesetzt werden, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Metformin muss 48 vor einer geplanten Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Behandlung darf frühestens 48 h nach der Operation bzw. der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, jedoch erst, wenn eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 sollte bestätigt sein, bevor mit der Behandlung mit Metformin begonnen wird.

In kontrollierten klinischen Studien über 1 Jahr wurden keine Auswirkungen von Metformin auf Wachstum und Pubertät nachgewiesen; hierzu sind jedoch keine Daten aus langfristigen Studien verfügbar. Daher wird bei Kindern, die mit Metformin behandelt werden, eine sorgfältige Nachuntersuchung der Auswirkungen von Metformin auf diese Parameter empfohlen, dies gilt insbesondere für präpubertäre Kinder.

Kinder im Alter von 10 bis 12 Jahren

Nur 15 Kinder im Alter von 10 bis 12 Jahren nahmen an den kontrollierten klinischen Studien teil, die bisher bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin sich bei diesen Kindern nicht von der Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen unterschied, wird zu besonderer Vorsicht geraten, wenn Metformin Kindern im Alter von 10 bis 12 Jahren verschrieben wird.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

- Alle Patienten sollten weiterhin eine Diät mit einer gleichmäßig über den Tag verteilten Aufnahme von Kohlenhydraten einhalten. Übergewichtige Patienten sollten weiterhin eine kalorienreduzierte Diät einhalten.
- Die üblichen Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.
- Metformin allein führt nicht zu Hypoglykämie; es ist aber Vorsicht angebracht, wenn Metformin in Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe oder Glinide) angewendet wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von der gleichzeitigen Anwendung wird abgeraten:

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 vermeiden.
Jodhaltige Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4)
Die intravaskuläre Administration jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose besteht.
Metformin muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Einnahme darf erst fortgesetzt werden, 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. Glukokortikoide (systemische oder lokale Anwendung) und Sympathomimetika. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können häufigere Blutglukoseuntersuchungen erforderlich sein. Falls erforderlich, ist die Metformindosierung während der Behandlung mit den genannten Arzneimitteln anzupassen.
- Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, können die Nierenfunktion einschränken und somit das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Ein schlecht eingestellter Diabetes während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes oder dauerhafter Diabetes), ist mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen und perinatale Mortalität verbunden.
Die wenigen Daten über die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Embryonal- oder Fötalentwicklung, Parturitio oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).
Es wird empfohlen, Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutglukosespiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf den Normbereich eingestellt werden, um das Risiko von fetalen Fehlbildungen zu senken.
Stillzeit
Metformin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Es wurden keine schädlichen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene bzw. Säuglinge beobachtet. Da jedoch nur wenige Daten vorliegen, wird empfohlen, während der Behandlung mit Metformin nicht zu stillen. Bei der Entscheidung über das Abstillen sollten der Nutzen des Stillens und das potenzielle Risiko für schädliche Auswirkungen auf das Kind in Betracht gezogen werden.
Fertilität
Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinflusst, wenn es in Dosen von 600 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Dies entspricht etwa der dreifachen maximalen empfohlenen Tagesdosis beim Menschen basierend auf dem Vergleich der Körperoberflächen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Eine Metforminmonotherapie führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass ein Risiko für Hypoglykämie besteht, wenn Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) angewendet wird.

4.8 Nebenwirkungen
Unter Behandlung mit Metformin können die folgenden Nebenwirkungen auftreten. Es werden die folgenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100 und <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1.000 und <1/100,
Selten: ≥1/10.000 und <1/1.000,
Sehr selten: <1/10.000,
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Sehr selten: Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4). Abnahme der Vitamin-B12-Resorption mit Abnahme des Vitamin-B-12-Serumspiegels bei Langzeitanwendung von Metformin. Diese Ätiologie sollte bei Patienten mit megaloblastischer Anämie in Betracht gezogen werden.
Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr häufig: Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitlosigkeit. Diese Nebenwirkungen treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf und gehen meist spontan zurück. Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden wird empfohlen, Metformin auf 2 bis 3 Tagesdosen verteilt zu oder nach den Mahlzeiten einzunehmen. Eine langsame Dosissteigerung kann ebenfalls die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.
Leber- und Gallenerkrankungen:
Sehr selten: Vereinzelt wurden Veränderungen der Leberwerte bzw. Hepatitis beobachtet, die nach Absetzten von Metformin zurückgingen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Sehr selten: Hautreaktionen wir Erythem, Pruritus und Urtikaria
Kinder und Jugendliche
Daten aus Veröffentlichungen und Monitoring nach Inverkehrbringen sowie kontrollierten klinischen Studien in einer begrenzten pädiatrischen Population im Alter von 10 bis 16 Jahren, die für 1 Jahr behandelt wurde, beschrieben Nebenwirkungen von ähnlicher Natur und ähnlichem Schweregrad wie 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 Metformindosen bis zu 85 g wurde keine Hypoglykämie beobachtet, unter diesen Umständen traten jedoch Fälle von Laktatazidose auf. Eine erhebliche Überdosierung von Metformin sowie das Vorhandensein von Risikofaktoren können zu Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose stellt einen medizinischen Notfall dar und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Eliminierung von Laktat und Metformin ist eine Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, Biguanide,
ATC-Code: A10BA02
Wirkmechanismus
Metformin gehört zu den Biguaniden mit antihyperglykämischer Wirkung; es senkt sowohl den basalen als auch den postprandialen Plasmaglukosespiegel. Die Insulinsekretion wird dabei nicht angeregt, daher verursacht Metformin keine Hypoglykämie.
Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:
(1) Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse
(2) Steigerung der Insulinempfindlichkeit, Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung im Muskel
(3) Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption
Pharmakodynamische Wirkungen
Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Aktivierung der Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität aller bislang bekannten Typen von Glukosetransportern (GLUT) in der Plasmamembran.
Beim Menschen hat Metformin unabhängig von seinen Wirkungen auf den Blutglukosespiegel eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten klinischen Studien - mittelfristige und Langzeitstudien - gezeigt. Metformin führt zur Senkung der Gesamtcholesterol-, LDL-Cholesterol- und Triglyceridwerte.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:
Die prospektive randomisierte UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hat den langfristigen Nutzen einer strengen Kontrolle des Blutglukosespiegels bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes belegt.
Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach Versagen diätetischer Maßnahmen mit Metformin behandelt wurden, zeigte:
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für sämtliche diabetesbedingte Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1000 Patientenjahre) gegenüber der ausschließlich diätetisch behandelten Gruppe (43,3 Ereignisse/1000 Patientenjahre), p=0,0023, und gegenüber den Gruppen, die entweder eine Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff oder eine Insulinmonotherapie erhielten (40,1 Er-

eignisse/1000 Patientenjahre), p=0,0034.

- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin: 7,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre, ausschließlich diätetische Behandlung: 12,7 Ereignisse/1000 Patientenjahre, p=0,017;
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für die Gesamt-Mortalität; Metformin: 13,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber ausschließlich diätetischer Behandlung: 20,6 Ereignisse/1000 Patientenjahre (p=0,011) und gegenüber einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulinmonotherapie: 18,9 Ereignisse / 1000 Patientenjahre (p=0,021);
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin: 11 Ereignisse/1000 Patientenjahre, ausschließlich diätetische Behandlung: 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre (p=0,01)

Für Metformin als Second-Line-Therapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist der Nutzen in Bezug auf das klinische Ergebnis nicht belegt.

Bei Typ-1-Diabetes wurde die Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin bei ausgewählten Patienten angewendet. Der klinische Nutzen dieser Kombination ist jedoch noch nicht offiziell belegt.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte klinische Studien zur Anwendung von Metformin in einer begrenzten pädiatrischen Population im Alter von 10 bis 16 Jahren, die über 1 Jahr behandelt wurde, zeigten eine ähnliche Wirkung auf den Blutglukosespiegel wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach einer oralen Dosis Metformin wird die maximale Plasmakonzentration nach 2,5 Stunden erreicht (T_{max} = 2,5). Die absolute Bioverfügbarkeit einer Metformin 500 mg oder 850 mg Filmtablette beträgt bei gesunden Probanden ca. 50 bis 60%. Nach einer oralen Dosis beträgt der nicht resorbierte Anteil in den Fäzes 20 – 30%.

Nach oraler Anwendung erfolgt die Resorption saturierbar und unvollständig. Es wird eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Metforminresorption angenommen.

Bei der empfohlenen Metformindosierung und Dosierungsschemata, werden Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien betrug die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Metformin selbst bei Maximaldosen nicht mehr als 4 µg/ml.

Die Resorption von Metformin wird durch Nahrungsmittel verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg Metformin wurden eine 40% niedrigere maximale Plasmakonzentration, eine 25%ige Abnahme der AUC (area under the curve) und eine 35-minütige Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar. 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 (Vd) schwankt zwischen 63 und 276 l.

Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form über den 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 eliminiert wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatininclearance, sodass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

Kinder und Jugendliche

Einzeldosis-Studie: Nach einer Einzeldosis Metformin 500 mg wurde bei pädiatrischen Patienten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie bei gesunden Erwachsenen beobachtet.

Mehrfachdosis-Studie: Es liegen lediglich Daten aus einer Studie vor. Nach wiederholter Gabe von 500 mg Metformin 2-mal täglich über 7 Tage waren bei pädiatrischen Patienten die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Exposition (AUC0-t) um ca. 33% bzw. 40% gegenüber erwachsenen Diabetikern, die wiederholte Dosen Metformin 500 mg 2-mal täglich über 14 Tage erhielten, reduziert. Da die Metformindosis anhand der Blutglukosewerte individuell eingestellt wird, ist dies von begrenzter klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, karzinogenes Potenzial und Reproduktionstoxizität lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Povidon,
Stearinsäure,
Kolloidales,
wasserfreies Siliciumdioxid
Filmüberzug:
Hypromellose,
Titandioxid (E171),
Macrogol

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

Durchsichtige PVC-Al- oder undurchsichtige PVC-Al-Blisterpackungen
500 mg Filmtabletten: 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 120, 200 Filmtabletten
850 mg Filmtabletten: 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 Filmtabletten
1000 mg Filmtabletten: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 400 Filmtabletten
HDPE- oder Polypropylen-Tablettenbehältnis mit HDPE-LDPE-Schnappdeckel
500 mg Filmtabletten: 30, 40, 90, 100, 200, 250 Filmtabletten
850 mg Filmtabletten: 30, 90, 100, 250 Filmtabletten
1000 mg Filmtabletten: 20, 30, 60, 90, 100, 180, 200, 250, 400, 500 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–29915

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. Dezember 2010.

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.