Metformin Bluefish 1000 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Metformin Bluefish 850 mg:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten der Größe 12,70 x 12,70 mm, mit der Prägung „A“ auf der einen Seite und der Prägung „61“ auf der anderen Seite.

Metformin Bluefish 1000 mg:

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten der Größe 19,2 x 19,2 mm, mit der Prägung „A“ auf der einen Seite und der Prägung „62“ auf der anderen Seite und mit einer Einkerbung zwischen „6“ und „2“. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.

– Bei Erwachsenen kann Metformin Bluefish in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin angewendet werden.
– Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Bluefish in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metformin als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene:

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

– Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.

Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Medikaments aus.
Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich, aufgeteilt auf 3 Einnahmen.
Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metforminhydrochlorid sollte zunächst das bisherige Medikament abgesetzt und danach die Therapie mit Metformin in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

Kombination mit Insulin:

Metformin und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen. Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Ältere Patienten:

Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metformin nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Monotherapie und Kombination mit Insulin:

– Metformin Bluefish Filmtabletten können bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen verwendet werden.
– Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.

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

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen Metformin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
– Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
– Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <60 ml/min);
– Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, wie

- Dehydratation,
- schwere Infektionen,

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

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 signifikanter Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden (z.B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, länger andauerndes 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.

Die Folge können eine azidotische Dyspnoe mit Abdominalbeschwerden und Hypothermie und Koma sein. 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).

Nierenfunktion:

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen die Creatinin-Clearance bestimmt werden (diese kann durch Anwendung der Cockcroft-Gault-Formel aus den Serum-Creatininwerten abgeschätzt werden):

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Wert der Creatinin-Clearance an der unteren Grenze des Normbereiches liegt, und 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. bei Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika und bei Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID).

Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln:

Die intravaskuläre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen. Dies kann eine Akkumulation von Metformin induzieren und kann eine Exposition zu einer Laktatazidose verursachen. 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 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss 48 Stunden vor einem elektiven 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.

Kinder und Jugendliche:

Die Diagnose eines Typ 2-Diabetes mellitus muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während einjähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Wirkungen von Metformin in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren:

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

- Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine regelmäßige Verteilung der Kohlehydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät weiterfüh-

ren.
- 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 oralen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffen oder Meglitiniden) Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht zu empfehlende Kombinationen:

Alkohol:

Eine akute Alkoholintoxikation steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko einer Laktatazidose, insbesondere im Fall von:
- Fasten oder Mangelernährung;
- Leberinsuffizienz.

Vermeiden Sie Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel.

Iodhaltige Kontrastmittel:

Durch die intravaskuläre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht.
Metforminhydrochlorid 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 einer intrinsischen hyperglykämischen Wirkung wie Glucocorticoide (systemische oder lokale Anwendung) und Sympathomimetika

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

Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika

Aufgrund ihres Potentials, die Nierenfunktion zu vermindern können sie das Risiko einer Laktatazidose erhöhen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ein nicht kontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (schwangerschaftsbedingt oder permanent) steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko von vererbten Missbildungen und perinataler Mortalität.
Eine Begrenzte Menge an Daten aus der Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen zeigt kein erhöhtes Risiko vererbter Missbildungen an.
Studien bei Tieren zeigen keine schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung an (siehe Abschnitt 5.3).
Einer Patientin, die plant, schwanger zu werden, und während der Schwangerschaft wird empfohlen, dass ein Diabetes nicht mit Metformin behandelt wird, es kann jedoch Insulin angewendet werden, um die Glucosewerte so nahe wie möglich an den Normalwerten zu halten, um das Risiko für Missbildungen des Fötus' zu verringern.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Eine Monotherapie mit Metformin führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metforminhydrochlorid und anderen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffen, Insulin oder Meglitiniden) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Einleitung der Behandlung sind die häufigsten Nebenwirkungen Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen wieder spontan zurückgehen. Um sie zu verhin-

dern, wird empfohlen, Metformin in 2 oder 3 täglichen Dosen einzunehmen und die Dosen langsam zu erhöhen.
Die folgenden Nebenwirkungen können bei der Behandlung mit Metformin auftreten. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig: ≥1/10; häufig ≥1/100 bis <1/10; gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100; selten ≥1/10.000 bis <1/1.000; sehr selten <1/10.000.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrades präsentiert.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Sehr selten: Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).
Verminderung der Resorption von Vitamin B_{12} mit Abnahme der Serumspiegel während einer Langzeitanwendung von Metformin. Es wird empfohlen, eine solche Äthiologie zu berücksichtigen, wenn ein Patient eine megaloblastische Anämie aufweist.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Diarrhöe, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Beschwerden zu verhindern wird empfohlen, Metformin während der oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen pro Tag einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythema, Pruritus, Urticaria.

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

4.9 Überdosierung
Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metformin wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung oder Vorhandensein von Begleitrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Lactat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Biguanide
ATC-Code: A10BA02
Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.
Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:
(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.
Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase.
Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glucose (GLUTs).
In klinischen Studien stand die Anwendung von Metformin in Zusammenhang mit entweder einem stabilen Körpergewicht oder einem mäßig ausgeprägtem Gewichtsverlust.
Beim Menschen besitzt Metforminhydrochlorid unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyceride.

Klinische Wirksamkeit:
In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenenTyp-2-Diabetikern nachgewiesen.

Bei der Analyse der Resultate für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

– signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p = 0,0023, sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p = 0,0034;
– signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p = 0,017;
– signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,011), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,021);
– signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,01).

Bei Verwendung von Metformin als Begleitmedikament in Verbindung mit einem Sulfonylharnstoff konnte kein Vorteil hinsichtlich des klinischen Resultats nachgewiesen werden.

Bei Typ-1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metformin und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Pädiatrische Population

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Patientenzahl im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigte eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach annähernd 2,5 Stunden (T_{max}) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg oder 850 mg Filmtablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Patienten ca. 50 – 60%. Nach einer oralen Dosis beträgt die nicht resorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20–30%.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Resorption von Metformin nicht linear ist.

Bei den empfohlenen Dosen und Dosierungsintervallen von Metformin wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler Gabe einer 850 mg Tablette zeigte sich eine um 40% geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (Fläche unter der Kurve, area under the curve) um 25% und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Verteilung:

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (Vd) schwankt zwischen 63 und 276 l.

Stoffwechsel:

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

Ausscheidung:

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 Eliminationshalbwertzeit ungefähr 6,5 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Creatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit verlängert wird und die Konzentration von Metformin im Plasma steigt.

Pädiatrische Population:

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 2 x täglich 500 mg für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Aufnahme (AUC_{0-t}) um ca. 33% bzw. 40% reduziert, im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2 x 500 mg erhielten. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell hochtitriert werden muss, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu pharmakologischer Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Ga-

be, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon, Magnesiumstearat.

Filmüberzug

Hypromellose, Macrogol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Metformin Bluefish 850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 oder 400 Filmtabletten in Blisterpackungen (PVC/PVdC/Aluminium), jede Blisterpackung enthält 10 oder 14 Filmtabletten.

Metformin Bluefish 1000 mg:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
113 30 Stockholm
Schweden

8. Zulassungsnummer

1–28267

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Mai 2009 / 1. Dezember 2012

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.