


Mylan dura Metformin dura® 500 mg/- 850 mg Filmtabletten
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS*Metformin dura 500 mg Filmtabletten**Metformin dura 850 mg Filmtabletten***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Metformin dura 500 mg Filmtabletten:**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid, entsprechend 390 mg Metformin.

Metformin dura 850 mg Filmtabletten:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Metformin dura 500 mg Filmtabletten:

Weiß, runde, normal gewölbte Filmtablette mit beidseitig glatter Oberfläche. Durchmesser ca. 12 mm.

Metformin dura 850 mg Filmtabletten:

Weiß, runde, normal gewölbte Filmtablette mit beidseitig glatter Oberfläche. Durchmesser ca. 13,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Bei Erwachsenen kann **Metformin dura** in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen kann **Metformin dura** in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung:**Erwachsene:Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metformin 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.

Bei Patienten, die hohe Dosen Metforminhydrochlorid einnehmen (2 bis 3 g täglich), können zwei Filmtabletten **Metformin dura 500 mg** durch eine Filmtablette **Metformin dura 1000 mg** ersetzt werden.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metformin verteilt auf drei Einnahmen.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metformin 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. Metformin wird in der üblichen Anfangsdosierung von 1 Filmtablette mit 500 mg oder 850 mg Metformin zwei- bis dreimal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Ältere Patienten:

Bedingt durch die bei älteren Patienten mögliche eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metformin nach der Nierenfunktion richten. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:Monotherapie und Kombination mit Insulin

- **Metformin dura** kann bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen angewendet werden.
- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metformin 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 Metformin verteilt auf zwei bis drei Einnahmen.

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 Beschwerden, 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 schwerer Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden, wie schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, längeres 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.

Zusätzlich können auftreten: azidotische Dyspnoe, Abdominalbeschwerden, Hypothermie und 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).

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 Kreatinin-clearance an der unteren 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 (NSAID).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln

Die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Das kann zur Akkumulation von Metformin führen, und es kann sich eine Laktatazidose manifestieren. Metformin muss vor, während und bis 48 Stunden 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 muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während 1-jähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Metforminwirkungen in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren:

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich

Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Sicherheit 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 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 allein führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) Vorsicht angebracht.

Ärzte sollten Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose aufmerksam machen.

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.

Metformin muss vor, während und bis 48 Stunden 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. Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika):

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern not-

wendig, während der Therapie mit dem betreffenden Arzneimittel sowie nach dem Absetzen desselben an.

Diuretika, im Besonderen Schleifendiuretika:

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

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.

Limitierte 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 Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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 Foeten zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur limitierte 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 potenziellen 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.

Mylan dura **Metformin dura[®] 500 mg/- 850 mg Filmtabletten**

Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden. Um diese Symptome zu vermeiden, wird empfohlen, die Tagesdosis von Metformin auf 2 oder 3 Einnahmen zu verteilen und die Dosierung langsam zu steigern.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe untenstehende Tabelle.

Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten und in 1-jährigen 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 dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de**, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metforminhydrochlorid 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline; Biguanide.

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.

Wirkmechanismus:

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf drei 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 Glukose (GLUTs).

In klinischen Studien war die Einnahme von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder mit einer mäßigen Gewichtsabnahme verbunden.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

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

Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, zeigte:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1000Patientenjahre) 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: Metformin 7,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1000 Patientenjahre, $p = 0,017$;

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

<i>Sehr selten</i>	Verminderte Resorption von Vitamin B12 verbunden mit verminderten Serumspiegeln unter Langzeitbehandlung mit Metformin. Hieran ist bei Patienten mit megaloblastischer Anämie zu denken. Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).
--------------------	---

Erkrankungen des Nervensystems:

<i>Häufig</i>	Geschmacksstörungen
---------------	---------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

<i>Sehr häufig</i>	Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitlosigkeit. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Symptome zu verhindern wird empfohlen, Metformin während oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen pro Tag einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.
--------------------	--

Leber- und Gallenerkrankungen:

<i>Sehr selten</i>	Einzelfälle von Abnormalitäten bei Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.
--------------------	---

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

<i>Sehr selten</i>	Hautreaktionen wie Erythem, Juckreiz, Urtikaria
--------------------	---

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1000 Patiententjahre, Diät allein 20,6 Ereignisse/1000 Patiententjahre, $p = 0,011$, und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1000 Patiententjahre, $p = 0,021$;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1000 Patiententjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1000 Patiententjahre, $p = 0,01$.

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 Nutzen dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche:

Kontrollierte 1-jährige klinische Studien an einer begrenzten Patientenzahl im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid-Tabletten wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Filmtablette mit 500 mg oder 850 mg Metformin 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 Dosierungen und Dosierungsintervallen von Metformin wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 Mikrogramm/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 Mikrogramm/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler Verabreichung einer 850 mg-Tablette zeigte

sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (area under the curve) um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration 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 Liter.

Biotransformation:

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 offensichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

Niereninsuffizienz:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

Kinder und Jugendliche:

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

Mehrfachdosenstudie: Diesbezügliche Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von zweimal täglich 500 mg für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Aufnahme (AUC_{0-t}) im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von zweimal täglich 500 mg erhielten, um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert. 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, Reproduktions-

toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon K-30

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Macrogol 400 und 8000

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

Metformin dura ist in Blisterpackungen (PVC-Aluminium) mit 30, 120 und 180 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH

Postfach 10 06 35

64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0

Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de

www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:

06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

75563.00.00

75564.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig