Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juformin 500 mg Filmtabletten
Juformin 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Juformin 500 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 390 mg Metformin.
Juformin 1000 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Juformin 500 mg Filmtabletten
Weiße, runde bikonvexe Filmtabletten.

Juformin 1000 mg Filmtabletten
Weiße, oblonge Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

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 Juformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.

- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Juformin 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:
Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika
Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Juformin 500 mg Filmtabletten
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.

Juformin 1000 mg Filmtabletten
Bei Patienten, die hohe Dosierungen von Metforminhydrochlorid einnehmen (2 bis 3 g täglich), können zwei Filmtabletten Juformin 500 mg durch eine Filmtablette Juformin 1000 mg ersetzt werden.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 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 angegeben 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 Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate kontrolliert werden.

GFR ml/min	Maximale Tagesdosis	Zusätzliche Erwägungen
60-89	3.000 mg	Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.
45-59	2.000 mg	Vor Einleitung einer Behandlung mit Metformin sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.
30-44	1.000 mg	

		Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.
< 30	-	Metformin ist kontraindiziert

Kinder und Jugendliche
Monotherapie und Kombinationstherapie mit Insulin:
- Juformin kann 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, verteilt auf 2 oder 3 Einnahmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose).
- Schwere Niereninsuffizient (GFR < 30 ml/min).
- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.:
  - Dehydratation.
  - schwere Infektionen.
  - Schock.
- Erkrankungen (besonders akute Erkrankungen oder sich verschlechternde chronische Erkrankungen), die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
  - dekompensierte Herzinsuffizienz.
  - respiratorische Insuffizienz.
  - frischer Myokardinfarkt.
  - Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose
Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die

Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung
Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Nierenfunktion
Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Herzfunktion
Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.
Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln
Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Chirurgische Eingriffe
Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Alkohol
Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.
Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

Jodhaltige Kontrastmittel
Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

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

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 Föten 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 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 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: ≥1/10; häufig: ≥1/100, <1/10; gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100; selten: ≥1/10.000, <1/1.000; sehr selten: <1/10.000.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).
Senkung der Aufnahme von Vitamin B12 sowie Senkung der Serumspiegel bei langfristiger Anwendung von Metformin. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

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, die Tagesdosis von Metformin auf 2 oder 3 Einnahmen während der oder nach den Mahlzeiten zu

verteilen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten: Einzelfälle von Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

Kinder und Jugendliche
In publizierten und Postmarketing-Daten und in einjährigen kontrollierten 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 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://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 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, excl. Insulin; Biguanide
ATC-Code: A10BA02

Wirkmechanismus
Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:
(1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse;
(2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung;
(3) 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).

Pharmakodynamische Wirkungen
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:
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 eine:

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

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 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: Metformin 11 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre (p=0,01).

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

Bei Typ 1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metformin und Insulin eingesetzt, aber der klinische Nutzen 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 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 ca. 2,5 Stunden (t_{max}) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg oder 850 mg Filmtablette Metforminhydrochlorid beträgt bei Gesunden 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 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/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 (t_{max}) um 35 Minuten.
Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

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

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 terminale Eliminationshalbwertzeit ungefähr 6,5 Stunden.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatininclearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

Charakteristika verschiedener Patientengruppen
Eingeschränkte Nierenfunktion
Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht werden. Aus diesem Grunde sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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 wiederholter Gabe von 2 x täglich 500 mg Metformin 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 2 x 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 zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenem Potenzial und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Povidon K 25, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.], Macrogol 6000, Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Juformin 500mg und 1000 mg Filmtabletten sind in Blisterstreifen aus transparenter PVC- und Aluminiumfolie verpackt und in Packungsgrößen mit 30, 120 und 180 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13
D-24941 Flensburg
Tel.: 0461/995799-0
Fax: 0461/995799-40

Mitvertrieb:
Q-Pharm AG
Bahnhofstr. 1-3
D-23795 Bad Segeberg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Juformin 500 mg Filmtabletten: 46135.01.00

Juformin 1000 mg Filmtabletten: 60308.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Juformin 500 mg Filmtabletten: 13.08.1999 / 02.07.2007

Juformin 1000 mg Filmtabletten: 30.08.2004 / 29.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.