

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN)

1. BEZEICHNUNG

Diabetex 1000 mg - Filmtabletten

2. ZUSAMMENSETZUNG (ARZNEILICH WIRKSAME BESTANDTEILE NACH ART UND MENGE)

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metformin Hydrochlorid, entsprechend 780 mg Metformin.

Sonstige Bestandteile siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, ovale Filmtabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

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

Diabetex 1000 mg kann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen 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 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften).

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

- Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 1 Filmtablette Diabetex 500 mg oder Diabetex 850mg 2 oder 3mal täglich während oder nach den Mahlzeiten. Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden.

Nach 10 – 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 Metformin täglich.

- 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 einer Filmtablette 2 – 3mal 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 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Kinder: Da diesbezüglich noch keine ausreichenden Erkenntnisse vorliegen, sollte Diabetex 1000 mg nicht zur Behandlung von Kindern eingesetzt werden.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Metformin Hydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (z.B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen).
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z.B.:
 - Dehydratation;
 - schwere Infektionen;
 - Schock;
 - intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
- Akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
 - kardiale oder respiratorische Insuffizienz;
 - frischer Myokardinfarkt;
 - Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.
- Stillzeit.

4.4. 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 Laktat-

azidose bei mit Metformin behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden (z.B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände).

Diagnose:

Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe mit Abdominalbeschwerden und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, sollte Metformin abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe 4.9. Überdosierung).

Nierenfunktion:

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des Serumkreatininspiegels durchgeführt werden:

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens 2 – 4mal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatininspiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegen, sowie bei älteren Patienten.

Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen angebracht, in denen es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann (z.B. Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln:

Da die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen kann, sollte Metformin vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie soll erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

Chirurgische Eingriffe:

Metforminhydrochlorid sollte 48 Stunden vor elektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff erfolgen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

- Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät weiterführen.
- Die Routine-Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.
- Metformin alleine führt niemals zu Hypoglykämie, allerdings ist bei Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen Vorsicht angebracht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Alkohol

Bei akuter Alkoholintoxikation besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose, vor allem im Zusammenhang mit:

- Fasten oder Mangelernährung;
- Leberinsuffizienz.

Vermeiden Sie Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel.

Jodhaltige Kontrastmittel

Durch die intravaskuläre 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 sollte vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie soll erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), β_2 -Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Informieren Sie den Patienten darüber, und messen Sie seinen Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn in kürzeren Abständen. Passen Sie die Dosierung des Antidiabetikums sofern notwendig während der Therapie mit dem anderen Medikament sowie nach dem Absetzen desselben an.

ACE-Hemmer können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Passen Sie die Dosierung des Antidiabetikums sofern notwendig während der Therapie mit dem anderen Medikament sowie nach dessen Absetzen an.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Gegenwärtig sind noch keine diesbezüglichen epidemiologischen Daten verfügbar. In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe auch 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit).

Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder dies werden möchten, sollten nicht mit Metformin behandelt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von fetalen Mißbildungen infolge von pathologischen Blutzuckerwerten zu senken.

Metformin geht bei Ratten in die Muttermilch über. Beim Menschen liegen diesbezüglich noch keine Erkenntnisse vor, und je nach der Bedeutung des Arzneimittels für die Gesundheit der Mutter ist zu entscheiden, ob das Stillen oder die Gabe von Metformin abgesetzt werden sollte.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Monotherapie mit Diabetex führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8. Nebenwirkungen

- Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust (> 10%) sind sehr häufig; sie 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 Tagesdosen einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.
- Ein metallischer Geschmack wird häufig empfunden (3%).
- Bei überempfindlichen Patienten wurde über ein leichtes Erythem berichtet. Die Häufigkeit derartiger Wirkungen ist sehr gering (< 0,01%).
- Bei langfristig mit Metformin behandelten Patienten wurde eine Senkung der Absorption von Vitamin B12 sowie eine Senkung der Serumspiegel beobachtet, diese Beobachtung ist offenbar in klinischer Hinsicht ohne Bedeutung (< 0,01%).
- Laktatazidose (0,03 Fälle/1000 Patientenjahre) ist sehr selten (siehe 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.9. Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g 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: Mittel zur oralen Blutzuckersenkung
ATC code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkenden Wirkungen 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; sowie
- (3) Hemmung der intestinalen Glukoseabsorption.

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

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

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 Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Typ 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/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, 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 Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

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

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

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

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Absorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (area under the curve) um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration 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) schwankte 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 Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

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

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach den präklinischen Daten besteht aufgrund der konventionellen Studien hinsichtlich pharmakologischer Sicherheit, Toxizität bei wiederholten Dosen, Gentoxizität, karzinogenes Potential und Reproduktionstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Hilfsstoffe

Tablettenkern: Povidon, Magnesiumstearat.

Filmschicht: Talkum, Hypromellose, Povidon, Titandioxid (E-171), Stearinsäure.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht anwendbar.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

48 Monate.

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen mit 10 oder 15 Tabletten (PVC/Aluminium-Blister).
Packungen zu 20, 30, 60 und 100 Stück.

6.6. Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Hinweise.

7. NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien, Schuselkagasse 8

8. ZULASSUNGSNUMMER:

1-24850

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. Februar 2003

10. STAND DER INFORMATION:

NOVEMBER 2003

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:

Rezept- und apothekenpflichtig.

12. VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN:

20 und 60 Stück