

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MetfoLiquid Geriasan® 500 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 500 mg Metforminhydrochlorid.
1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Metforminhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile:

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219),
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217)
und Maltitol-Lösung (E 965).
Natriumgehalt: 5,3 mg/5 ml
Kaliumgehalt: 14,5 mg/5 ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, braune Flüssigkeit.

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 MetfoLiquid Geriasan Lösung zum Einnehmen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder mit Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen kann MetfoLiquid Geriasan Lösung zum Einnehmen als 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 Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Erwachsene**

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

- Die übliche Anfangsdosis beträgt einen 5-ml-Messlöffel (500 mg) zwei- oder dreimal täglich zu oder nach den Mahlzeiten.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis entsprechend den gemessenen Blutzuckerwerten angepasst werden. Durch eine allmähliche Steigerung der Dosis kann eventuell die gastrointestinale Ver-

träglichkeit verbessert werden. Die empfohlene Tageshöchstosis MetfoLiquid Geriasan beträgt 3 g (sechs 5-ml-Messlöffel voll), aufgeteilt auf 3 Einzelgaben.

- Wenn die Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum beabsichtigt ist, sollte zunächst der andere Wirkstoff abgesetzt und dann die Behandlung mit MetfoLiquid Geriasan in der oben angegebenen Dosis begonnen werden.

Kombination mit Insulin:

Metforminhydrochlorid und Insulin können als Kombinationstherapie angewendet werden, um eine bessere Blutzuckereinstellung zu erreichen. MetfoLiquid Geriasan wird in der üblichen Anfangsdosis von einem 5-ml-Messlöffel (500 mg) 2–3-mal täglich gegeben, während die Insulindosis nach den Blutzuckermesswerten angepasst wird.

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).

Kinder und Jugendliche

Monotherapie und Kombination mit Insulin

- MetfoLiquid Geriasan kann bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen verwendet werden.
- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg (ein 5-ml Messlöffel MetfoLiquid Geriasan 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 (vier 5-ml-Messlöffel voll) MetfoLiquid Geriasan täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z.B.: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravaskuläre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)
- akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz; frischer Myokardinfarkt, Schock

- Eingeschränkte Leberfunktion, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus
- Stillzeit

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 Metforminhydrochlorid verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metforminhydrochlorid 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:

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe in Verbindung mit Verdauungsstörungen (wie Abdominalbeschwerden) sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden.

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 MetfoLiquid Geriasan abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da Metforminhydrochlorid 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 zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serumkreatininspiegel an der oberen 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).

Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln

Da die intravaskuläre Gabe von iodhaltigen

MetfoLiquid 500 mg/5 ml Lösung

Geriasan® zum Einnehmen

INFECTOPHARM

Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen kann, muss MetfoLiquid Geriasan 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

MetfoLiquid Geriasan 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 MetfoLiquid Geriasan begonnen wird.

Während 1-jähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metforminhydrochlorid beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Metforminhydrochloridwirkungen in Bezug auf diese Parameter bei mit MetfoLiquid Geriasan 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 Metforminhydrochlorid bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von MetfoLiquid Geriasan für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlehydratzufuhr 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. Metforminhydrochlorid alleine führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen Vorsicht angebracht.

Warnhinweise zu Hilfsstoffen

Dieses Produkt enthält:

- p-Hydroxybenzoate. Diese können (unter Umständen verzögerte) allergische Reaktionen auslösen.

- Maltitol-Lösung. Patienten mit der seltenen erblichen Fruktoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht nehmen. Maltitol kann eine leicht abführende Wirkung haben. Der Kaloriengehalt beträgt 2,3 kcal/g Maltitol (entspr. 31,5 kcal für die Tagesmaximaldosis). Die tägliche Einnahme einer maximalen Tagesdosis von 3 g Meforminhydrochlorid entsprechenden Menge an Lösung entspricht der Zufuhr von 1 Broteinheit.
- Natrium: 5,3 mg pro 5 ml-Dosis. Dies ist bei Patienten, bei denen die Natriumzufuhr kontrolliert werden muss, in die Bilanz einzubeziehen.
- Kalium: 14,5 mg pro 5 ml-Dosis. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und solchen, bei denen die Kaliumzufuhr kontrolliert werden muss, in die Bilanz einzubeziehen.

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.

Iodhaltige Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4)

Durch die intravasculäre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metforminhydrochlorid kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht. MetfoLiquid Geriasan 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.

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 der Therapie 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. Daher kann eine Dosisanpassung von MetfoLiquid Geriasan während oder nach dem Hinzunehmen oder Absetzen dieser Arzneimittel notwendig sein. 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

Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder dies werden möchten, sollten nicht mit MetfoLiquid Geriasan 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.

Metforminhydrochlorid 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 abgestillt oder MetfoLiquid Geriasan abgesetzt werden sollte.

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

Eine Monotherapie mit Metforminhydrochlorid 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 (Sulfonylharnstoffe, Insulin, Repaglinid) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Unter Behandlung mit MetfoLiquid Geriasan können die nachfolgenden Nebenwirkungen auftreten. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig:	> 1/10
häufig:	> 1/100 bis < 1/10
gelegentlich:	> 1/1.000 bis < 1/100
seltener:	> 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten:	< 1/10.000 und Einzelfallberichte

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Laktatazidose (s. 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei langfristig mit Metforminhydrochlorid behandelten Patienten wurde sehr selten eine Senkung der Absorption von Vitamin B12 sowie eine Senkung der Serumspiegel beobachtet. 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 gastrointestinales Symptome zu verhindern wird empfohlen, MetfoLiquid Geriasan während der oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen pro Tag einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Einzelfälle von Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metforminhydrochlorid reversibel sind.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

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 über das folgende Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

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 Metforminhydrochlorid aus dem Körper ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orale Antidiabetika, exkl. Insuline; Biguanide
ATC-Code: A10B A02

Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen: Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse; Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung; Verzögerung der intestinalen Glukoseabsorption.

Metforminhydrochlorid stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Metforminhydrochlorid erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUTs).

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. Metforminhydrochlorid 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 erwachsenen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen.

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

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

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

Bei Verwendung von Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kontrollierte 1-jährige 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**Absorption**

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird die maximale Konzentration (T_{max}) nach 2,5 Stunden 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 absorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20–30%.

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

Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen 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 Metforminhydrochlorid selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Absorption von Metforminhydrochlorid 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

MetfoLiquid 500 mg/5 ml Lösung

GeriaSan® zum Einnehmen

INFECTOPHARM

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. Metforminhydrochlorid 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.

Stoffwechsel

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

Ausscheidung

Die renale Clearance für Metforminhydrochlorid beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metforminhydrochlorid 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 Kreatininclearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminhydrochloridkonzentration im Plasma steigt.

Kinder und Jugendliche

Einzelstudie: 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_{0-4}) 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 geringerer klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kancerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Dinatriumhydrogenphosphat wasserfrei (E339)
Maltitol-Lösung (E 965)
Acesulfam-Kalium (E 950)
Ammoniak-Zuckercoleur (E 150c)
Pfefferminzaroma (enthält Propylenglykol, Isopropanol und Pulegon)
Pfersicharoma (enthält Propylenglykol und Isopropanol)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet 1 Jahr.
Nach dem Anbrechen 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (Typ III USP)

Kindergesicherter Verschluss: HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit Dichtscheibe aus EPE

Hilfsmittel zur Dosierung: 5ml-Messlöffel aus Polypropylen

Packungsgröße: 100 ml, 150 ml oder 4 x 150 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd
Rosemont House
Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
Leeds
LS11 9XE
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim

Tel.: 06252/95-7000
Fax: 06252/95-8844
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

76459.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig