Metformin Hexal 500 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (weiß, rund, Prägung M 500 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Bei Erwachsenen kann Metformin Hexal in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Hexal 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 auch Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen. Die Filmtabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) während oder nach den Mahlzeiten eingenommen.

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus einer Tablette Metformin Hexal 2 oder 3mal täglich.
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 maximal empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 3 g Metformin täglich, aufgeteilt in 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 Metformin Hexal 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 auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Monotherapie und Kombination mit Insulin:

- Metformin Hexal Filmtabletten können bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen verwendet werden.
- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metformin einmal täglich. Hierfür stehen auch Metformin Hexal 850 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

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 täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit gegen Metformin Hydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Störung der Nierenfunktion

Metformin ist bei Patienten mit Kreatinin-Clearance < 60 ml/min kontraindiziert.

Herzinsuffizienz

Metformin ist bei Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden und eine pharmakologische Behandlung benötigen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Metabolische Azidose

Metformin ist bei Patienten mit akuter oder chronischer metabolischer Azidose, einschließlich diabetischer Ketoazidose mit oder ohne Koma, kontraindiziert.

Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können,
z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)

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 sehr seltene, jedoch schwerwiegende (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung) metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit signifikanter Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und soll durch die Bewertung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden, z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Diagnose von Laktatazidose

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 Bauchschmerzen 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, ist Metformin abzusetzen und der Patient sofort stationär aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.9).

Überwachung der Nierenfunktion

Metformin wird bekanntlich im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden und das Risiko einer Metformin Hydrochlorid Akkumulation und Laktatazidose steigt mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung. Da ein höheres Alter mit einer verringerten Nierenfunktion assoziiert ist, soll Metformin bei älteren Patienten vorsichtig titriert werden, um die Minimaldosis für eine adäquate glykämische Wirkung zu ermitteln. Vor Beginn der Behandlung sowie während der Behandlung soll in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Kreatinin Clearance (dies kann vom Serumkreatininspiegel mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt werden) durchgeführt werden:

– mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
– mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Kreatininclearance an der unteren Grenze des Normbereiches liegen sowie bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.3).

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).

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion oder die Verteilung von Metformin Hydrochlorid beeinflussen

Begleitmedikationen, die die Nierenfunktion beeinflussen, zu signifikanten hämodynamischen Änderungen führen oder die Verteilung von Metformin Hydrochlorid beeinträchtigen, wie z. B. kationische Arzneimittel, die über die renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, sollen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann zu einer Metforminakkumulation und dadurch zu einer Laktatazidose führen. Daher muss Metformin 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 Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hypoxische Zustände

Kardiovaskulärer Kollaps (Schock), akute dekompensierte Herzinsuffizienz, akuter Herzinfarkt und andere Zustände, die durch Hypoxie gekennzeichnet sind, wurden mit Laktatazidose in Verbindung gebracht und könnten auch eine prärenale Azotämie verursachen. Wenn solche Ereignisse bei Patienten auftreten, die mit Metformin behandelt werden, soll das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss 48 Stunden vor allen chirurgischen Eingriffen (elektive chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose, Spinal- oder Periduralanästhesie) abgesetzt werden, außer vor kleinen Eingriffen, die nicht mit eingeschränkter Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme in Verbindung stehen. 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 festgestellt wurde.

Einnahme von Alkohol

Es ist bekannt, dass Alkohol die Wirkung von Metformin Hydrochlorid auf den Laktat-Stoffwechsel potenziert. Patienten sollen vor übermäßigem Alkoholkonsum während der Einnahme von Metformin gewarnt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da eine eingeschränkte Leberfunktion mit einigen Fällen einer Laktatazidose, einem mit Metformin Hydrochorid verbundenen Risiko, assoziiert wurde, sollte Metformin bei Patienten mit Lebererkrankung (klinisch oder durch Laborwerte nachgewiesen) generell vermieden werden.

Vitamin B_{12} Level

Metformin wurde bei etwa 7 % der Patienten mit einem Abfall der Vitamin B_{12} Level im Serum ohne klinische Manifestation in Verbindung gebracht. Solch ein Abfall ist sehr selten verbunden mit Anämie und scheint unter Absetzung von Metformin Hydrochlorid und/oder Ergänzung von Vitamin B_{12} schnell reversibel zu sein. Eine zumindest jährliche Messung hämatologischer Parameter wird bei Patienten, die Metformin erhalten, empfohlen und alle auftretenden Anomalien sollten angemessen untersucht und gehandhabt werden. Bestimmte Personengruppen (z. B. jene mit inadäquater Vitamin B_{12}- oder Kalziumaufnahme oder -resorption) scheinen prädisponiert, subnormale Vitamin B_{12} Level zu entwickeln. Bei diesen Patienten können Routinemessungen des Serum-Vitamin B_{12} Gehalts mindestens alle 2 bis 3 Jahre nützlich sein.

Änderungen des klinischen Status bei Patienten mit bisher kontrolliertem Typ II Diabetes

Wenn ein Patient mit Typ II Diabetes, der bisher gut auf Metformin eingestellt war, abnorme Laborwerte oder klinische Symptome entwickelt (vor allem vage und schlecht definierte Symptome), soll er sofort auf Ketoazidose und/oder Laktatazidose untersucht werden. Wenn Azidose irgendeiner Art auftritt, müssen Metformin sofort abgesetzt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Hypoglykämie

Hypoglykämie tritt normalerweise nicht auf, wenn Patienten Metformin alleine erhalten, könnte aber auftreten, wenn die Kalorienzufuhr mangelhaft ist, wenn anstrengende Tätigkeiten nicht durch zusätzliche Kalorien ausgeglichen werden, oder bei Gebrauch von Ethanol. Auch bei Kombinationen mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Meglitinide) ist Vorsicht angebracht. Ältere, geschwächte oder unterernährte Patienten und solche mit Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz oder Alkoholvergiftung sind anfällig für hypoglykämische Wirkungen. Hypoglykämie kann bei älteren Personen und bei Personen, die Beta-adrenerge Blocker einnehmen, schwer zu erkennen sein.

Verlust der Blutzuckerkontrolle

Wird ein Patient, der auf eine bestimmte Diabetes-Therapie stabil eingestellt ist, Stress ausgesetzt, wie z. B. Fieber, Trauma, Infektion, Operation, etc., kann ein zeitweiser Verlust der glykämischen Kontrolle auftreten. Unter solchen Umständen kann es notwendig sein Metformin auszusetzen und zeitweise Insulin zu verabreichen. Metformin kann wieder aufgenommen werden, wenn die akute Phase vorüber ist.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen :

- Alle Patienten sollen ihre Diät weiterführen, wobei auf eine regelmäßige Verteilung der Kohlenhydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollen ihre kalorienreduzierte Diät weiterführen.
- Die Routine-Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ 2 Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird. Während 1jähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen jedoch 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 die Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen nicht unterschieden, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Jodhaltige Kontrastmittel (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

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 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.

Nicht zu empfehlende Kombination:

Alkohol

Bei akuter Alkoholintoxikation besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose, vor allem im Zusammen-

hang mit:
– Fasten oder Mangelernährung
– Leberinsuffizienz.

Vermeiden Sie Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

Arzneimittel mit hyperglykämischer Aktivität

Bestimmte Arzneimittel können eine Hyperglykämie erzeugen und können zu einem Verlust der glykämischen Kontrolle führen. Diese Arzneimittel umfassen Thiazide und andere Diuretika, Kortikosteroide (systemische und lokale Anwendung), Phenothiazine, Schilddrüsenpräparate, Östrogene, orale Kontrazeptiva, Phenytoin, Nicotinsäure, Sympathomimetika, Kalziumkanalblocker und Isoniazid.

Messen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen kann notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin sofern notwendig während der Therapie mit solchen Medikamenten sowie nach deren Absetzen entsprechend an.

Diuretika, besonders Schleifendiuretika, können das Risiko einer Laktatazidose aufgrund des möglichen Potentials, die Nierenfunktion herabzusetzen, erhöhen.

ACE-Hemmer

können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Daher kann eine Dosisanpassung von Metformin während oder nach dem Hinzunehmen oder Absetzen dieser Arzneimittel notwendig sein.

Furosemid

Furosemid erhöhte die C_{max} sowie AUC von Metformin im Blut ohne Änderung der renalen Clearance von Metformin. Metformin senkte C_{max} und AUC von Furosemid im Blut, ohne Änderung der renalen Clearance von Furosemid.

Nifedipin

Nifedipin erhöhte die Resorption, C_{max} und AUC von Metformin und erhöhte die Ausscheidung von Metformin im Urin. Metformin hatte minimale Wirkungen auf Nifedipin.

Glyburid

Glyburid erzeugte keine Änderungen der Metformin-Pharmakokinetik und –Pharmakodynamik Parameter. Abnahmen in C_{max} und AUC von Glyburid im Blut wurden beobachtet, waren aber stark variabel. Daher ist die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse unklar.

Kationische Wirkstoffe

Kationische Wirkstoffe (z. B. Amilorid, Digoxin, Morphin, Procainamid, Chinidin, Chinin, Ranitidin, Triamteren, Trimethoprim, oder Vancomycin), die über eine renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, haben theoretisch das Potential mit Metformin zu interagieren, da sie um gemeinsame tubuläre Transportsysteme in den Nieren konkurrieren.

Daher wurden mit Cimetidin Anstiege der Metformin Plasma/Blutkonzentrationen (60 %) und AUC (40 %) beobachtet. Metformin hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Cimetidin. Obwohl solche Interaktionen theoretisch bleiben (außer mit Cimetidin), ist eine engmaschige Überwachung der Patienten sowie der Dosierungen von Metformin und solcher Arzneimittel zu empfehlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ein unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (schwangerschaftsbedingt oder dauernd) geht einher mit dem erhöhten Risiko von kongenitalen Störungen und perinataler Sterblichkeit.

Beschränkte Information zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen lässt nicht auf ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Störungen schließen.

In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Das Risiko für den Fötus/die Mutter ist unbekannt, da tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität nicht immer auf den Menschen übertragbar sind.

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.

Stillzeit

Metformin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Bisher wurden keine unerwünschten Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern beobachtet. Beim Menschen sind nur begrenzte Daten verfügbar, daher wird das Stillen während einer Metformin-Behandlung nicht empfohlen. Die Entscheidung, ob abgestillt werden soll, ist je nach dem Nutzen des Stillens und dem Risiko für Nebenwirkungen beim Kind zu fällen.

Fertilität

Die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten wurde mit Metformindosen von 600 mg/kg/Tag nicht beeinflusst. Diese Dosis entspricht in etwa dem Dreifachen der empfohlenen, maximalen Tagesdosis von Menschen bezogen auf die vergleichbare Körperoberfläche.

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

Eine Monotherapie mit Metformin Hexal führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Meglitiniden) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können während der Behandlung mit Metformin auftreten.
Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. In den meisten Fällen bilden sich diese spontan zurück.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen werden im Folgenden entsprechend der MedDRA Organsystemklassen gelistet. Innerhalb jeder Organsystemklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet, beginnend mit der häufigsten Nebenwirkung. In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert (CIOMS III):
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; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitverlust
Sehr selten: Laktatazidose (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Einzelfälle von veränderten Werten bei Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria

Untersuchungen

Sehr selten:
- Senkung der Resorption von Vitamin B_{12} mit einer Senkung der Serumspiegel bei Langzeitbehandlung mit Metformin (normalerweise ohne klinische Signifikanz). Es wird empfohlen, dies als Ursache zu berücksichtigen, wenn ein Patient megaloblastische Anämie aufweist.
- veränderte Werte bei Leberfunktionstests

Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten und in kontrollierten 1jährigen 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es kam zu Überdosierungen mit Metformin Hydrochlorid, einschließlich Aufnahmen von mehr als 50 g. Hypoglykämie wurde in etwa 10 % der Fälle berichtet, es konnte aber kein kausaler Zusammenhang mit Metformin nachgewiesen werden. Laktatazidose wurde in etwa 32 % der Fälle von Metformin Hydrochlorid Überdosierungen berichtet. 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.
Metformin Hydrochlorid ist bei guten hämodynamischen Verhältnissen mit einer Clearance von 170 mL/min dialysierbar. Daher kann die Hämodialyse zur Entfernung von akkumulierten Arzneimitteln aus Patienten,

bei denen eine Metformin Hydrochlorid Überdosierung vermutet wird, nützlich sein.
Im Falle einer Überdosierung müssen angemessene unterstützende Behandlungen ergriffen werden, entsprechend der klinischen Anzeichen und Symptome des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: orale Antidiabetika, 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 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) Verzögerung der intestinalen Glukoseabsorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase.
Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten Membranglukose-transportern 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-Cholesterin und der Triglyzeride.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p=0,0023, sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p=0,0034;
signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse /1.000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,017;
signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse / 1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse / 1.000 Patientenjahre (p=0,011), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,021);
signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,01).
Bei Verwendung von Metformin als Begleitmedikament in Verbindung mit einem Sulfonylharnstoff konnte kein Vorteil hinsichtlich des klinischen Resultats nachgewiesen werden. Bei Typ 1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metformin und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.
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

Resorption

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 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 Metforminresorption 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 von Metformin (C_{max}) selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 µg/ml.
Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption 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 maxi-

malen 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.

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 zu Creatininclearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

Kinder und Jugendliche:

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, Hypromellose, Macrogol 4000, Magnesiumstearat, Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (PVC/Alu) oder HDPE-Behältnis zu 40 und 200 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–20785

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Februar 1995 / 3. März 2011

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.