

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metformin Hexal 500 mg - Filmtabletten
Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten
Metformin Hexal 1000 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metformin Hexal 500 mg – Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid.

Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid.

Metformin Hexal 1000 mg – Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Metformin Hexal 500 mg – Filmtabletten:
Filmtablette (weiß, rund, Prägung M 500 auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite).

Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten:
Filmtablette (weiß, oval, Prägung M 850 auf der einen Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite). Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Metformin Hexal 1000 mg – Filmtabletten:
Filmtablette (weiß, oval, mit der Prägung M 1G und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite). Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

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

Dosierung:

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR $\geq$ 90 ml / min)

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid 2 oder 3 mal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.

Nach 10 bis 15 Tagen wird die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus.

Die maximal empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich, aufgeteilt in drei Einnahmen.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metformin ist zunächst das bisherige Arzneimittel abzusetzen und danach die Therapie mit Metformin in der oben angegebenen Dosierung zu beginnen.

Kombination mit Insulin

Metformin und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen. Metformin wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg, 2 – 3mal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Bestimmte Patientengruppen

Ältere Patienten

Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion hat sich die Dosierung von Metformin nach der Nierenfunktion zu richten. Aus diesem Grund ist die regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt Nierenfunktionsstörung sowie Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

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

GFR ml/min	Maximale Tagesdosis (aufgeteilt auf 2-3 Dosen pro Tag)	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 sind Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), zu überprüfen.
30-44	1.000 mg	

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

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, während oder nach den Mahlzeiten. Hierfür stehen auch Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten zur Verfügung.

Nach 10 bis 15 Tagen wird die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.

Art der Anwendung:

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

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)
- Diabetisches Präkoma
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock
- Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können (vor allem akute Erkrankungen oder Verschlechterung einer chronischen Erkrankung), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus
- Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden und eine pharmakologische Behandlung benötigen

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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) 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).

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

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.

Die GFR muss vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies kann vom Serumkreatininspiegel mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt werden.

Metformin darf bei Patienten mit einer GFR $< 30 \text{ ml/min}$ nicht angewendet und muss in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (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 nicht-steroidalen Antiphlogistika).

Kardiale Funktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für Hypoxie und Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Metformin, unter regelmäßiger Kontrolle der Herz- und Nierenfunktion, gegeben werden.

Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

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).

Hypoxische Zustände

Kardiovaskulärer Kollaps (Schock), akute dekompenzierte 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 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.

Einnahme von Alkohol

Es ist bekannt, dass Alkohol die Wirkung von Metformin 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 verbundenen Risiko, assoziiert wurde, sollte Metformin bei Patienten mit Lebererkrankung (klinisch oder durch Laborwerte nachgewiesen) generell vermieden werden.

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.

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 von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit 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 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.

Metformin kann den Vitamin-B12-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B12-Spiegels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie einen Vitamin-B12-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B12-Mangel (wie z. B. Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin-B12-Serumspiegel überwacht werden. Eine regelmäßige Vitamin-B12-Überwachung könnte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für Vitamin-B12-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

Metformin alleine führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffen oder Meglitiniden) 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 (siehe auch Abschnitt 4.3). Vermeiden Sie Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Die folgenden Wechselwirkungen sind ebenso bekannt für Metformin

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.

Organische Kationentransporter (OCT)

Metformin ist ein Substrat beider Transporter OCT1 und OCT2.

Gemeinsame Gabe von Metformin mit OCT1-Inhibitoren (wie Verapamil) können die Wirksamkeit von Metformin verringern.

- OCT1-Induktoren (wie Rifampicin) können die gastrointestinale Resorption und die Wirkung von Metformin verstärken.
- OCT2-Inhibitoren (wie Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) können die renale Ausscheidung von Metformin verringern und somit die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen.
- Inhibitoren, die sowohl OCT1 als auch OCT2 inhibieren (wie Crizotinib, Olaparib), können die Wirksamkeit und renale Ausscheidung von Metformin verändern.

Vorsicht ist deshalb angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen könnte, dies gilt im Besonderen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sofern erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

Andere

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 Arzneimitteln sowie nach deren Absetzen entsprechend an.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unkontrollierte Hyperglykämie in der perikonzeptionellen Phase und während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen, Schwangerschaftsverlust, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie und perinatale Mortalität verbunden. Es ist wichtig den Blutzuckerspiegel während der gesamten Schwangerschaft so nahe wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko unerwünschter Hyperglykämie-bedingter Folgen für die Mutter und ihr Kind zu verringern.

Metformin passiert die Plazenta in Konzentrationen, die so hoch sein können wie die mütterlichen Konzentrationen.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Geburten) aus einer registerbasierten Kohortenstudie und veröffentlichten Daten (Metaanalysen, klinische Studien und Register) deuten auf kein erhöhtes Risiko kongenitaler Missbildungen oder fetoneonataler Toxizität nach Exposition gegenüber Metformin in der perikonzeptionellen Phase und/oder während der Schwangerschaft hin.

Es gibt begrenzte und nicht eindeutige Evidenzen für die Wirkung von Metformin auf den langfristigen Gewichtsverlauf von Kindern, die in utero exponiert wurden. Metformin scheint die motorische und soziale Entwicklung bis zu einem Alter von 4 Jahren bei Kindern, die während der Schwangerschaft ausgesetzt waren, nicht zu beeinflussen, wenngleich die Daten zu Langzeitergebnissen begrenzt sind.

Wenn es klinisch notwendig ist, kann die Verwendung von Metformin während der Schwangerschaft und in der perikonzeptionellen Phase zusätzlich oder als Alternative zu Insulin in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Metformin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Bisher wurden keine unerwünschten Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern beobachtet. Da diesbezüglich nur beschränkte Informationen vorliegen, wird das Stillen während einer Metformin-Behandlung nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen hat nach ausführlicher Abschätzung des Nutzens des Stillens und des potentiellen Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Kind zu erfolgen.

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 beim 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 müssen jedoch darüber informiert werden, dass bei

Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (z.B. 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. Diese klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab. Um den oben genannten Nebenwirkungen vorzubeugen wird empfohlen Metformin in 2 oder 3 Tagesdosen einzunehmen und die Dosierung langsam zu erhöhen.

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 $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Abnahme/Mangel an Vitamin B12 (siehe Abschnitt 4.4)

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, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab. 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 Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

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

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, 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 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 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 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: Antidiabetika exkl. Insulin, Biguanide

ATC-Code: A10BA02

Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung, sowohl auf die basale als auch auf die postprandiale Hyperglykämie. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie. Metformin reduziert die basale Hyperinsulinämie und verringert in Kombination mit Insulin den Insulinbedarf.

Metformin übt seine antihyperglykämische Wirkung über mehrere Mechanismen aus:

Metformin reduziert die hepatische Glukoseproduktion.

Metformin erleichtert die periphere Glukoseaufnahme und -verwertung, zum Teil durch Erhöhung der Insulinwirkung.

Metformin verändert den Glukoseumsatz im Darm: Die Aufnahme aus dem Blutkreislauf wird erhöht und die Absorption aus der Nahrung wird verringert. Zu den zusätzlichen Mechanismen, die dem Darm zugeschrieben werden, gehören eine erhöhte Freisetzung von Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) und eine Abnahme der Gallensäureresorption. Metformin verändert das Darmmikrobiom.

Metformin kann das Lipidprofil bei hyperlipidämischen Personen verbessern.

In klinischen Studien war die Anwendung von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder einem moderaten Gewichtsverlust verbunden.

Metformin ist ein Aktivator der Adenosinmonophosphat-Protein-Kinase (AMPK) und erhöht die Transportkapazität aller Arten von Glukosetransportern (GLUTs).

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien wurde Metformin mit einem stabilen Körpergewicht oder einem geringfügigen Gewichtsverlust in Verbindung gebracht.

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

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.

Kinder und Jugendliche

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 Metforminhydrochloridtabletten, wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach etwa 2,5 Stunden (T_{max}) 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 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 – 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 5 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler Gabe 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) schwankte zwischen 63 und 276 l.

Stoffwechsel

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

Charakteristika bei spezifischen Patientengruppen

Nierenfunktionseinschränkung

Es liegen nur sehr beschränkte Daten für Personen mit Niereninsuffizienz vor und es konnten daher keine zuverlässigen Schätzungen der systemischen Exposition mit Metformin bei dieser Subgruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion durchgeführt werden. Eine Dosisanpassung sollte daher anhand von Überlegungen zur 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 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Gentoxizität und zum karzinogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Macrogol 4000

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

Die Filmtabletten sind in Blisterpackungen (PVC/Alu) oder HDPE-Flaschen mit LDPE-Kappe oder HDPE-Flaschen mit PP-Kappe und Trocknungsmittel verpackt.

Metformin Hexal 500 mg – Filmtabletten:

Packungsgrößen:

Blisterpackungen und HDPE-Flaschen: 40 und 200 Stück.

Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten:

Packungsgrößen:

Blisterpackungen und HDPE-Flaschen: 30 und 100 Stück.

Metformin Hexal 1000 mg – Filmtabletten:

Packungsgrößen:

Blisterpackungen und HDPE-Flaschen: 20 und 60 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Metformin Hexal 500 mg – Filmtabletten: 1-20785

Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten: 1-20788

Metformin Hexal 1000 mg – Filmtabletten: 1-26266

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[Metformin Hexal 500 mg – Filmtabletten] und [Metformin Hexal 850 mg – Filmtabletten:]

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. 02.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.03.2011

[Metformin Hexal 1000 mg – Filmtabletten:]

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.03.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.