ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glucophage 1000 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, auf einer Seite „1000“ eingraviert.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metformin als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 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 zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.

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

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

Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid 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.

Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

GFR ml/min	Maximale Tagesdosis (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 sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformin ist kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche:

Monotherapie und Kombination mit Insulin:

- Glucophage kann bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen verwendet werden.
- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metformin 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung:
Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.
Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

<u>Nierenfunktion</u>

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

sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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).

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).

Chirurgische Eingriffe

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

Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ 2-Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während 1jähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der 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 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 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.

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.
Iodhaltige 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**.**

Medizinprodukte mit intrinsischer-hyperglykämischer Aktivität [z.B. Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), und Sympathomimetika)]

Es könnten häufigere Messungen der Blutzuckerspiegel erforderlich sein, vor allem bei Beginn der Behandlung. Passen Sie die Dosierung des Metformins sofern notwendig während der Therapie mit dem anderen Medikament sowie nach dem Absetzen desselben an.

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 OTC-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

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 feto-/neonataler 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 Stillen während einer Metforminbehandlung nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen sollte nach ausführlicher Abschätzung des Nutzens des Stillens und des potentiellen Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das Kind 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 führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe, Insulin, oder Meglitiniden) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Behandlungsbeginn sind die am häufigsten auftretenden 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.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Metformin auftreten.
Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:
Sehr häufig: >1/10; häufig: ≥1/100, <1/10; gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100; selten: ≥1/10.000, <1/1.000; sehr selten: <1/10.000.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen:

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

Sehr selten
- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 Abnormalitäten bei Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

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

Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten und in 1jährigen kontrollierten klinischen Studien an einer begrenzten Anzahl von Kindern im Alter zwischen 10 und 16 Jahren wurden Nebenwirkungen von der gleichen Art und Schwere gemeldet wie in 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:

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metformin wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung oder Vorhandensein von Begleitrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiiabetika, Biguanide
ATC-Code: A10BA02

Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung, sowohl auf die basale als auch auf die postprandiale Hyperglykämie. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und verursacht daher keine 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).

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 Metformin behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse / 1000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre), p=0,0023, sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre), p=0,0034;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre, p=0,017;
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre (p=0,011), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre (p=0,021);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/ 1000 Patientenjahre (p=0,01).

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

Bei Typ-1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metforminhydrochlorid und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte 1jährige 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 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler 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) schwankt 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 Eliminationshalbwertzeit ungefähr 6,5 Stunden.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatininclearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

Charakteristika 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 zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Povidon K 30
Magnesiumstearat

Filmschicht
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Blisterpackungen (PVC/Aluminum) oder Kunststoffflaschen (Polyethylen hoher Dichte) mit Deckel (Polypropylen) mit Kindersicherung zu je 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 600 Tabletten erhältlich.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Gesellschaft mbH, Rechte Wienzeile 225 / Tür 501, 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-24142

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.07.2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.02.2015

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig