

Metformin Axapharm

Zusammensetzung

Wirkstoff: Metformini hydrochloridum.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso obducto.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 500 mg, 850 mg, 1000 mg. Die 1000 mg Filmtabletten weisen eine Zierbruchrille auf und können nicht geteilt werden.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Therapie des Typ-2-Diabetes, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, deren erhöhter Blutzucker durch eine Diät und körperliche Aktivität alleine nicht kontrollieren lässt. Metformin Axapharm kann als Monotherapie in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin angewendet werden.

Als Ergänzung zur Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes, insbesondere bei Vorliegen einer sekundären Insulinresistenz, wenn eine Behandlung mit Insulin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führt.

Dosierung/Anwendung

Allgemeine Dosierungsanweisungen

Zu Beginn der Behandlung sollte der Blutzuckerspiegel sorgfältig kontrolliert werden. Die Dosis wird für Patienten individuell entsprechend den Stoffwechselfparametern (Blutzucker, HbA_{1c}) angepasst. Es wird empfohlen mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und die Dosis schrittweise in Abhängigkeit vom Blutzucker zu erhöhen. Um Magen-Darm-Störungen vorzubeugen oder sie zu mildern, sollte die Tagesdosis Metformin auf 2-3 Einzeldosen aufgeteilt und während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine schrittweise Dosiserhöhung zu Beginn der Therapie kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern. Durch Verwendung dieses Arzneimittels kann nicht auf kalorien- und zuckerarme Diät und körperliche Aktivität verzichtet werden.

Die Filmtabletten sollten unzerkaut und mit etwas Wasser eingenommen werden.

Übliche Dosierung

Typ-2-Diabetes

Monotherapie

Die Therapie sollte mit 500-1000 mg Metformin täglich begonnen werden. In Abhängigkeit der Blutzuckerwerte sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage um 500 mg bis zur optimalen Blutzuckereinstellung (maximale Tagesdosis 2000 mg) erhöht werden. Die mittlere Unterhaltsdosis beträgt 1500-2000 mg/Tag, wobei die tägliche Dosis von 1500 mg als optimal angesehen wird. Bei höheren Dosen soll die Tagesdosis auf 3 Einzeldosen morgens, mittags und abends verteilt werden.

Während der initialen Dosisanpassung sollten die Nüchternblutzuckerwerte zur Bestimmung des Ansprungs verwendet werden. Das therapeutische Ziel ist die Reduktion des Nüchternblutzuckers und des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) auf den Normalwert. Letzteres sollte alle 3 Monate kontrolliert werden.

Bei Wechsel von einem anderen oralen Antidiabetikum ist im Allgemeinen keine Übergangsperiode erforderlich. Falls vorher mit einem Sulfonylharnstoffpräparat mit langer Eliminationshalbwertszeit behandelt wurde, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden, da es in diesem Fall zu Hypoglykämien kommen kann.

Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Die erforderliche Metformin-Dosis ist wie bei der Monotherapie durch individuelle Titration entsprechend anzupassen.

Blutzucker bzw. dem glykosylierten Hämoglobin (HbA_{1c}) unter der Berücksichtigung der Verträglichkeit Arzneimittel festzulegen. Zu Beginn einer Kombinationsbehandlung ist eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte angeraten.

Kombination mit Insulin

Metformin und Insulin können, um eine bessere Blutzuckerkontrolle zu erreichen, kombiniert werden. Zu Metformin unter Beibehaltung der Metformin-Dosis kann bei nicht adäquater Blutzuckerkontrolle eine adäquate Insulindosis (z.B. Intermediärinsulin) gegeben werden.

Typ-1-Diabetes

Zu Beginn der Kombinationstherapie sollte der Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden. Wird Metformin bei Typ-1-Diabetes zusätzlich gegeben, wird es in der üblichen Anfangsdosis 500-1000 mg verwendet, solange der Insulinbedarf unterhalb von 40 Einheiten pro Tag liegt. Gleichzeitig wird die Insulindosis alle 2 Tage um 10 Einheiten herabgesetzt. Bei einem Insulinbedarf von mehr als 40 Einheiten täglich ist es empfehlenswert, die Kombination unter stationären Bedingungen einzuleiten. Am ersten Tag wird die Insulindosis um 30-50% reduziert, die weitere schrittweise Verringerung des Insulins erfolgt nach Massgabe der Laborbefunde.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Nierenfunktionsstörungen

Bei mässig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min, resp. geschätzte (estimierte) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 30-59 ml/min/1.73 m²) darf Metformin nur in Abwesenheit von anderen Arzneimitteln, welche das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, sowie unter Berücksichtigung folgender Dosisanpassungen verwendet werden: Die Therapie sollte mit 500 mg oder 850 mg Metformin pro Tag begonnen werden. Die Tagesdosis beträgt 1000 mg, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

- Kreatinin-Clearance 45-59 ml/min, resp. eGFR 45-59 ml/min/1.73 m²: Die renale Funktion (Kreatinin-Clearance resp. eGFR) soll engmaschig (alle 3-6 Monate) kontrolliert werden.
- Kreatinin-Clearance 30-44 ml/min, resp. eGFR 30-44 ml/min/1.73 m²: Die renale Funktion (Kreatinin-Clearance resp. eGFR) soll engmaschig, mindestens alle 3 Monate, kontrolliert werden.

Sobald die Kreatinin-Clearance unter den Wert von 30 ml/min, resp. die eGFR unter den Wert von 30 ml/min/1.73 m² fällt, muss die Behandlung mit Metformin sofort abgebrochen werden (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Ältere Patienten

Da bei älteren Patienten die Nierenfunktion eingeschränkt sein kann, sollte die Dosis von Metformin vor Beginn der Behandlung unter Berücksichtigung der Nierenfunktionsparameter angepasst werden. Eine regelmässige Überprüfung der Nierenfunktion ist notwendig (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Pädiatrie

Die Anwendung von Metformin wurde bei Kindern ab 10 Jahren geprüft. Erfahrungen liegen nur für Dosen von 500 mg pro Tag und eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Monaten vor. Metformin Axapharm sollte bei Kindern unter 10 Jahren nicht angewendet werden. Als übliche Anfangsdosis gelten 500 oder 850 mg. Die maximale empfohlene Tagesdosis ist 2000 mg verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Metformin oder einem der Hilfsstoffe.
- Metabolische Azidose (z.B. Laktatazidose oder diabetische Ketoazidose).
- Diabetisches Koma und Präkoma.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min, resp. eGFR <30 ml/min/1.73 m²).
- Akute Zustände, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie z.B. Dehydratation (Diarrhöe, Erbrechen), schwere Infektionen, z.B. der Harnwege, hohes Fieber, schwere hypoxische Zustände (z.B. Sepsis, Septikämie).

- Die intravasculäre Applikation von iodhaltigen Kontrastmitteln für Röntgenuntersuchungen kann zu Nierenversagen und somit zu einer Metforminakkumulation und Laktatazidose führen. Die Behandlung mit Metformin muss 48 h vor einer solchen Untersuchung unterbrochen werden, falls die Kreatinin-Clearance <30 ml/min, resp. die eGFR <30 ml/min/1.73 m² beträgt. Die Therapie mit Metformin darf nur fortgeführt werden, wenn eine Überprüfung der Nierenfunktion 48 h nach der Kontrastmitteluntersuchung keine weitere Verschlechterung ergeben hat (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Krankheiten (speziell akute Erkrankungen oder die Verschlimmerung einer chronischen Erkrankung) können eine Gewebshypoxie verursachen wie z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Versäuerung, kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt, Sepsis oder Schock. In diesen Situationen ist das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöht.
- Leberinsuffizienz.
- Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene aber ernste metabolische Komplikation. Risikofaktoren sind unter anderem schlecht kontrollierter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, exzessiver Alkoholkonsum, schwere Infektion, Leberinsuffizienz und alle Situationen, die mit Hypoxie einhergehen, z.B. bei dekompensierter Herzinsuffizienz oder bei akutem Herzinfarkt. Vorsicht ist auch erforderlich bei der Kombination von Metformin mit Arzneimitteln, die Laktatazidose verursachen können, wie z.B. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

Das Risiko einer Laktatazidose steigt mit dem Grad der renalen Dysfunktion und dem Alter des Patienten. Bei der Behandlung mit Metformin muss die renale Funktion regelmässig überprüft werden. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.

Eine Laktatazidose kann als Folge einer Metforminakkumulation auftreten. In den meisten der bisher berichteten Fälle von Laktatazidose unter Metformin litten die betroffenen Patienten an einem akuten Nierenversagen oder einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, in denen sich die Nierenfunktion akut verschlechtern kann, wie z.B. bei Dehydratation (schwerer Durchfall oder Erbrechen), Beginn einer Behandlung mit Antihypertensiva, Diuretika oder nicht-steroidalen Antirheumatika. Diese können zu einer akuten Verschlechterung der renalen Funktion führen können. Im Falle der oben beschriebenen Beschwerden muss die Behandlung mit Metformin sofort unterbrochen werden. Folgende unspezifische Symptome können ein Zeichen einer Laktatazidose sein: Muskelkrämpfe, gastrointestinale Störungen wie Bauchschmerzen und schwere Asthenie.

Diagnose

Laktatazidose ist durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Hypothermie gefolgt von Koma charakterisiert. Anhand folgender Laborparameter kann die Symptomatik erkannt werden: erniedrigter Blut-pH-Wert (<7.35), erhöhter Plasmalaktat Spiegel >5 mmol/l, vergrösserte Anionenlücke sowie ein erhöhtes Laktat/Pyruvat-Verhältnis. Bei Verdacht auf eine Laktatazidose muss der Patient unverzüglich hospitalisiert werden. Am effektivsten wird sowohl Laktat als auch Metformin durch Hämodialyse eliminiert (vgl. «Überdosierung»).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, exzessiven Alkoholkonsum, akut oder chronisch, zu vermeiden, da Alkohol den Effekt von Metformin auf den Laktatmetabolismus potenziert.

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose informieren. Zude sollten Patienten angewiesen werden, Metformin sofort abzusetzen und unverzüglich ärztliche Hilfe zu suchen. Solange die Klärung der Situation bleibt, die Metformin Behandlung unterbrochen. Bevor eine Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht gezogen wird, sollten das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis sowie die renale Funktion abgeklärt werden.

Nierenfunktion

Bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min, resp. eGFR <30 ml/min/1.73 m² ist Metformin kontraindiziert («Kontraindikationen»).

Bei mässig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min, resp. eGFR 30-59 ml/min) darf Metformin nur in Abwesenheit von anderen Faktoren, welche das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen verwendet werden (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Weil Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Kreatinin-Clearance resp. eGFR vor Behandlungsbeginn und danach in regelmässigen Abständen kontrolliert werden:

- Mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion,
- mindestens alle 3-6 Monate bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, resp. eGFR am unteren Limit Normalbereichs, resp. zwischen 45 und 59 ml/min, sowie bei älteren Patienten,
- mindestens alle 3 Monate bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 44 ml/min, einer eGFR zwischen 30 und 44 ml/min/1.73 m².

Intensive Kontrollen und besondere Vorsicht sind in klinischen Situationen angezeigt, in denen sich die Nierenfunktion durch zugrundeliegende prädisponierende Faktoren oder allfällig verwendete Begleitmedikation verschlechtern kann, z.B. bei Dehydrierung (schwerer Durchfall oder lang anhaltendes Erbrechen), oder einer Therapie mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion akut verschlechtern können (z.B. Diuretika, Antihypertensiva oder nicht-steroidale Antirheumatika). Im Falle der oben beschriebenen akuten Beschwerden sollte die Behandlung mit Metformin sofort vorübergehend unterbrochen werden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravasculäre Applikation von iodhaltigen Kontrastmitteln für Röntgenuntersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Da dies zu Metforminakkumulation und Laktatazidose führen kann, muss die Therapie mit Metformin 48 h vor einer solchen Untersuchung unterbrochen werden, falls die Kreatinin-Clearance resp. eGFR <60 ml/min/1.73 m² beträgt. Die Therapie mit Metformin darf nur fortgeführt werden, wenn eine Überprüfung der Nierenfunktion 48 h nach der Kontrastmitteluntersuchung keine weitere Verschlechterung zeigt.

Kardiale Funktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein höheres Risiko für Hypoxie und Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann eine Therapie mit Metformin erfolgen, wobei die kardiale und Nierenfunktion regelmässig überprüft werden sollen. Für Patienten mit akuter und dekompensierter Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert.

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss 48 Stunden vor einer geplanten Operation unter Narkose, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie mit Metformin darf frühestens 48 Stunden nach dem Eingriff und nur nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nachdem eine Überprüfung der Nierenfunktion keine weitere Verschlechterung ergeben hat, fortgeführt werden.

Sonstige Vorsichtsmassnahmen

- Alle Patienten sollten die Diät mit regelmässiger Kohlenhydrateinnahme über den Tag verteilt weiter verfolgen. Übergewichtige Patienten sollten eine kalorien- und fettreduzierte Diät einhalten.
- Die üblicherweise zur Diabetesüberwachung durchgeführten Labortests sollten regelmässig durchgeführt werden und ziehen gegebenenfalls eine Dosisanpassung nach sich.
- Eine Abnahme der Vitamin B₁₂ Absorption mit einer Abnahme der Vitamin B₁₂ Blutspiegel wurde unter Langzeitbehandlung mit Metformin beobachtet (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»).
- Bei operativen Eingriffen oder anderen Ursachen für eine Dekompensation des Diabetes sollte die Therapie mit Insulin in Erwägung gezogen werden.
- Metformin alleine führt nicht zu Hypoglykämien. Jedoch ist Vorsicht geboten, sobald Metformin in Kombination mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder anderen hypoglykämischen Wirkstoffen angewandt wird.

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Verabreichung der im Folgenden aufgeführten Arzneimittel mit Metformin Axapharm s

Absetzen dieser Arzneimittel unter Therapie mit Metformin Axapharm sollte der Blutzuckerspiegel eng kontrolliert werden. Die Patienten sollten entsprechend informiert werden. Wenn notwendig, ist die Dosis antidiabetischen Behandlung während der Dauer der Begleitbehandlung anzupassen.

Interaktionen, welche die Wirkung von Metformin Axapharm beeinflussen

Reduktion der blutzuckersenkenden Wirkung

Glukokortikoide (systemisch und lokal), β_2 -Sympathomimetica, Diuretika, Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin), Schilddrüsenhormone, Östrogene, orale Kontrazeptiva, Hormonersatzpräparate, Phenytoin, Nicotinsäure, Calciumkanalblocker, Isoniazid und Tetracosactid können den Blutzucker erhöhen.

Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung

Furosemid erhöht die Plasmakonzentration von Metformin (C_{max} um 22%, AUC um 15%) ohne signifikante Veränderung der renalen Clearance.

Nifedipin erhöht die Plasmakonzentration von Metformin (C_{max} um 20%, AUC um 9-20%) durch Erhöhung der Metformin-Absorption.

Cimetidin erhöht die C_{max} von Metformin um 60% und die AUC um 40%. Die Eliminationshalbwertszeit von Metformin wird nicht beeinflusst. Andere Wirkstoffe (Amilorid, Digoxin, Morphin, Procainamid, Chinidin, Ranitidin, Triamteren, Trimethoprim oder Vancomycin), welche über aktive renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, können potentiell eine Interaktion mit Metformin aufweisen. Patienten, die solche Arzneimittel einnehmen, sollten bei der Behandlung mit Metformin deshalb sorgfältig beobachtet werden.

Ebenso kann der Blutzucker durch Betarezeptorenblocker reduziert werden, wobei kardioselektive (β_1 -) Betablocker solche Wechselwirkungen in sehr viel geringerem Mass zeigen als nicht-kardioselektive.

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern und oralen Antidiabetika kann die Glukosetoleranz vermindern und den hypoglykämischen Effekt verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol kann es zur Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung von Metformin bis zum hypoglykämischen Koma kommen.

Verstärkung oder Reduktion der blutzuckersenkenden Wirkung von Metformin

H_2 -Antagonisten, Clonidin und Reserpin können die Wirkung von Metformin verstärken oder abschwächen. Störungen der Blutzuckerkontrolle (einschliesslich Hyper- oder Hypoglykämie) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Chinolonen und Metformin beobachtet.

Interaktionen, welche die unerwünschten Wirkungen von Metformin erhöhen

Diuretika: Infolge einer durch Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) bedingten Nierenfunktionsstörung kann eine Laktatazidose auftreten. Des Weiteren haben Diuretika einen blutzuckersteigernden Effekt.

Iodhaltige Kontrastmittel: Zu Wechselwirkungen mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und der Gefahr hierdurch ausgelöstener Laktatazidose vgl. Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Metformin

Metformin fungiert als Substrat der organischen Kationentransporter (organic cation transporters) OCT1 und OCT2. Eine gleichzeitige Anwendung von Metformin mit:

- Substraten/Inhibitoren der OCT1 wie z.B. Verapamil kann die Wirksamkeit reduzieren.
- Induktoren der OCT1 wie z.B. Rifampicin können die gastrointestinale Absorption sowie die Wirksamkeit erhöhen.
- Substraten/Inhibitoren der OCT2 wie Cimetidin, Dolutegravir, Crizotinib, Olaparib, Daclatasvir, Vandetanib können die renale Elimination erniedrigen und so zu einer erhöhten Plasmakonzentration führen.

Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel mit Metformin zusammen angewendet werden und gegebenenfalls muss eine entsprechende Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Alkohol: Unter Metformin besteht bei akuter Alkoholintoxikation, insbesondere bei vorherigem Fasten oder

Vorliegen von Mangelernährung oder Leberinsuffizienz, ein erhöhtes Risiko für Laktatazidose.

Interaktionen, welche die Wirkung anderer Substanzen beeinflussen

Metformin erniedrigt die Plasmakonzentration von Furosemid (C_{\max} um 33%, AUC um 12%), und die te Halbwertzeit wird um 32% reduziert, ohne Veränderung der renalen Clearance von Furosemid. Die Wirkung von Phenprocoumon kann verringert werden, da seine Ausscheidung durch Metformin bes wird.

Interaktionsstudien mit Glibenclamid, Nifedipin, Ibuprofen oder Propranolol ergaben keine klinisch relev auf die pharmakokinetischen Parameter dieser Substanzen.

Weitere Interaktionen

Unter dem Einfluss von sympatholytisch wirkenden Substanzen (z.B. Betablocker, Clonidin, Guanethidi kann die Wahrnehmung der Warnzeichen einer Hypoglykämie beeinträchtigt sein.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Ungenügend kontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbesteh einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Metformin bei Schwangeren vor. Tierexpe Studien mit Metformin ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (vgl. «Präklinische Date Metformin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, ausser es ist klar notwendig. Blutzuckerspiegel sollte durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Fehlbildungen und weiteren Komplikationen für das Kind zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die zur Verfügung stehenden limitierten Daten schlie theoretische Risiko von Hypoglykämien beim gestillten Kind nicht aus. Die Entscheidung, Metformin ab- oder abzustillen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter und des po Risikos für das Kind getroffen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Metformin bewirkt in Monotherapie keine Hypoglykämie und hat deshalb keinen Effekt auf die Fähigkeit Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen. Die Patienten sollten auf die Symptome eines Blutz und dessen Auswirkungen auf die Konzentration aufmerksam gemacht werden, wenn Metformin in Kon anderen Antidiabetika angewendet wird.

Unerwünschte Wirkungen

Im Folgenden sind die unerwünschten Wirkungen aufgelistet, die nach Einnahme von Metformin Axaph auftreten können. Art und Schwere der unerwünschten Wirkungen sind bei pädiatrischen Patienten (10 ähnlich wie bei Erwachsenen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Beschw unten). Die Häufigkeiten sind folgendermassen definiert: sehr häufig: $\geq 10\%$; häufig: $\geq 1\%$, $< 10\%$; geleg $\geq 0.1\%$, $< 1\%$; selten: $\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$; sehr selten: $< 0.01\%$.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Vereinzelte Fälle von Leukopenie, Thrombopenie und hämolytischer Anämie.

Sehr selten: erniedrigter Vitamin B₁₂ Blutspiegel.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Laktatazidose (Inzidenz 3-5 Fälle/100'000 Patientenjahre, vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Störungen des Nervensystems

Häufig: Metallgeschmack (3%).

Gastrointestinale Beschwerden

Sehr häufig: gastrointestinale Störungen (5-15%) wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerz, Appetitverlust.

Diese Symptome treten meist zu Beginn der Therapie auf und gehen in der Regel spontan zurück.

Funktionsstörungen der Leber und Galle

Sehr selten: abnorme Werte in Leberfunktionstests, z.B. erhöhte Transaminasen oder Hepatitis (nach A Metformin reversibel).

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria.

Überdosierung

Auch bei Einnahme extrem hoher Metformin-Dosen (bis 85 g) wurden keine Hypoglykämien beobachtet. Unter diesen Umständen eine Laktatazidose auf. Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und bedingt Hospitalisation des Patienten (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Sowohl Laktat als auch Metformin werden durch Hämodialyse eliminiert.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: A10BA02

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Metformin ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Klasse der Biguanide gehört.

Wirkung auf den Blutzucker

Die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin beruht primär auf einem die Insulinresistenz durchbrechenden Effekt in Leber und Muskel. Es senkt in Gegenwart von Insulin sowohl den basalen als auch den postprandialen Plasma-Glukosespiegel. Metformin hat keine stimulierende Wirkung auf die Insulinsekretion und löst bei Anwendung keine Hypoglykämie aus.

Die blutzuckersenkende Wirkung beruht auf drei Mechanismen:

- *In der Leber:*

Im nüchternen Zustand ist die hepatische Glukoseproduktion zum grossen Teil für Hyperglykämien verantwortlich. Metformin reduziert die durch Insulinresistenz aktivierte hepatische Glukoseproduktion. Es inhibiert die Glukoneogenese und Glykogenolyse, was gleichzeitig der blutzuckersteigernden Wirkung von Glucagon entgegenwirkt. Durch diesen Mechanismus reduziert Metformin die Nüchtern-Hyperglykämie.

- *Im Muskel:*

Störungen der peripheren Glukoseaufnahme und -speicherung sind für die postprandiale Hyperglykämie hauptverantwortlich. Metformin erhöht die zelluläre Sensibilität für Insulin durch Stimulierung der Tyrosinphosphorylierung der Aktivität des Insulinrezeptors und begünstigt so die zelluläre Glukoseaufnahme. Metformin erhöht die Aktivität aller Glukosetransport-Mechanismen der Zellmembran (GLUT). Dieser Effekt von Metformin ist bei hyperglykämischen Zuständen besonders deutlich. Durch Stimulation des Schlüsselenzyms Glykogensynthetase wird die intrazelluläre Glykogensynthese erhöht. Durch diese Mechanismen reduziert Metformin die postprandiale Hyperglykämie.

- *Im Darm:*

Metformin verzögert die intestinale Glukoseaufnahme, was die postprandiale Glukosebelastung reduziert.

Wirkung auf das Körpergewicht

Die Einnahme von Metformin in klinischen Studien führte zu einer Stabilisierung des Körpergewichts oder moderaten Gewichtsabnahme.

Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel und die Fibrinolyse

Ausserdem hat Metformin beim Menschen, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzucker, einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel und die Fibrinolyse.

Effekt auf den Lipidstoffwechsel. In kontrollierten klinischen Mittel- und Langzeitstudien konnte nachgewiesen werden, dass Metformin in therapeutischer Dosierung die Spiegel für Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie Triglyceride senkt. Zudem konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass Metformin den HDL-Cholesterin erhöhen kann.

Ausserdem besitzt Metformin fibrinolytische Eigenschaften.

Klinische Wirksamkeit

Typ-2-Diabetes

In der prospektiven randomisierten UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) konnte Langzeit-Nutzen der intensiven Blutzuckerkontrolle beim Typ-2-Diabetes nachgewiesen werden. Bei übergewichtigen Patienten senkte die Behandlung (nach Fehlschlagen von diätetischen Massnahmen) Metformin signifikant das relative Risiko Diabetes-bedingter Komplikationen um 32%. Bei Metformin fanden sich 29.8 Ereignisse/1000 Patientenjahre, bei konventioneller Therapie (primär alleinige Diät) 43.3 Ereignisse/1000 Patientenjahre, $p = 0.002$. Bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin war das relative Risiko gegenüber der konventionellen Therapie reduziert (40.1 Ereignisse/1000 Patientenjahre). Im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin war Metformin also besser wirksam ($p = 0.003$). Weiterhin reduzierte die Behandlung mit Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern ohne symptomatische Herzerkrankung die Diagnosestellung des relativen Risikos von Myokardinfarkten (um 39%), von letal verlaufenden Myokardinfarkten (um 50%) und der Gesamtmortalität (um 36%).

Pädiatrie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Metformin bei Kindern und Jugendlichen wurden in einer randomisierten Doppelblind-Studie an 82 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-16 Jahren geprüft. Abnahme der Nüchternblutglukosespiegel betrug -2.4 mmol/l (-42.9 mg/dl) für Metformin im Vergleich zu $+21.4 \text{ mmol/l}$ ($+214 \text{ mg/dl}$) für Placebo ($p < 0.001$). Die durchschnittlichen HbA_{1c} -Werte waren für Metformin tiefer als für Placebo (7.5 vs. 8.6%, $p < 0.001$). Metformin zeigte keinerlei negative Auswirkungen auf das Körpergewicht oder das Lipidprofil. Die an Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen ähnelten denen für Erwachsene unter Metformintherapie.

Typ-1-Diabetes

Bei Typ-1-Diabetes gibt es Daten für die Anwendung von Metformin als Zusatz zur Insulintherapie. Adäquate kontrollierte klinische Studien zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses liegen nicht vor.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach oraler Applikation von Metformin Filmtabletten beträgt die T_{\max} 2.5 Std., die Absorption ist nach 6 Stunden abgeschlossen. Es wird angenommen, dass die Absorption primär im oberen Gastrointestinaltrakt stattfindet. Die absolute Bioverfügbarkeit bei einer Dosis von 500 mg oder 850 mg beträgt beim Gesunden ca. 50-60%. Die Einnahme einer Einzeldosis von 500-2500 mg wurde ein unterproportionaler Anstieg der C_{\max} beobachtet, was möglicherweise auf einem sättigbaren Mechanismus beruht. Bei Verwendung üblicher Metformin-Dosierungen werden im Plasma innerhalb von 24-48 Stunden Steady-State-Spiegel erreicht. Diese sind i.d.R. gering ($\mu\text{g/ml}$). In kontrollierten klinischen Studien wurde festgestellt, dass C_{\max} , auch bei Verwendung von Maximaldosen ($\mu\text{g/ml}$) nicht übersteigt.

Nahrung verringert und verzögert die Absorption von Metformin. Bei Einnahme einer Dosis von 850 mg wurde eine um 40% tiefere C_{\max} , eine um 25% verminderte AUC und eine um 35 Min. verlängerte T_{\max} beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist bislang noch unbekannt.

Distribution

Die Plasmaproteinbindung von Metformin ist vernachlässigbar. Metformin diffundiert zum Teil in die Erythrozyten. Die maximale Blutkonzentration ist geringer als die maximale Plasmakonzentration und wird ungefähr $1/10$ der Plasmakonzentration betragen.

erreicht. Die Erythrozyten repräsentieren wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen beträgt 63-276 l.

Es ist nicht bekannt, ob Metformin die Plazentaschranke passiert und ob es in die Muttermilch gelangt. Gelangene geringe Mengen in die Muttermilch.

Metabolismus

Metformin wird beim Menschen nicht metabolisiert.

Elimination

Metformin wird unverändert im Urin ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt >400 ml/min und ist 3.5-fach höher als die Kreatinin-Clearance, resp. eGFR. Überwiegend wird es also durch aktive tubuläre Elimination eliminiert. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt annähernd 6.5 Std. (Vollblut) beträgt die Halbwertszeit etwa 17.6 Stunden.

Bei normaler Nierenfunktion akkumuliert Metformin bei üblicher Dosierung (1500-2000 mg) nicht im Organismus.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance resp. eGFR vermindert bzw. die Eliminationshalbwertszeit verlängert und es besteht ein Akkumulationsrisiko.

Pädiatrie

Pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

Präklinische Daten

Daten aus präklinischen Studien, basierend auf Studien der pharmakologischen Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität, haben keine Hinweise auf Risiken für die Anwendung am Menschen ergeben.

Reproduktionstoxizität

Metformin hat keinen Einfluss auf die Fertilität, zeigt keine teratogene Wirkung und beeinflusst die Entwicklung von Neugeborenen nicht.

Mutagenität

Alle Untersuchungsergebnisse (Ames-Test, Genmutationstest, Chromosomenaberrationstest, Mikronucleustest) zeigten, dass Metformin keine mutagene oder clastogene Wirkung hat.

Karzinogenität

Metformin ist bei Nagern in Dosierungen von bis zu 900 mg/kg/Tag (Ratte) bzw. 1500 mg/kg/Tag (Maus) karzinogen.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel ausser Reichweite von Kindern und bei Raumtemperatur (15-25°C) in der Originalverpackung aufbewahren.

Zulassungsnummer

59099 (Swissmedic).

Packungen

Metformin Axapharm 500 mg: 50, 56, 84 und 100 Filmtabletten. [B]

Metformin Axapharm 850 mg: 28, 30, 84 und 100 Filmtabletten. [B]

Metformin Axapharm 1000 mg: 60 und 120 Filmtabletten. [B]

Zulassungsinhaberin

Axapharm AG, 6340 Baar.

Stand der Information

August 2017.