

Inhaltsverzeichnis

Zusammensetzung
Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit
Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten
Dosierung/Anwendung
Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen
Interaktionen
Schwangerschaft/Stillzeit
Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen
Unerwünschte Wirkungen
Überdosierung
Eigenschaften/Wirkungen
Pharmakokinetik
Präklinische Daten
Sonstige Hinweise
Zulassungsnummer
Zulassungsinhaberin
Stand der Information
Produkte

Swissmedic-genehmigte Fachinformation

Metformin Axapharm

axapharm ag

Zusammensetzung

Wirkstoffe  
Metformini hydrochloridum.

Hilfsstoffe  
Povidon K90  
Magnesiumstearat  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Macrogol 6000.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

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

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Therapie des Typ-2-Diabetes, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, deren erhöhter Blutzucker sich durch eine Diät und körperliche Aktivität alleine nicht kontrollieren lässt. Metformin Axapharm kann als Monotherapie oder 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 jeden Patienten individuell entsprechend den Stoffwechselfparametern (Blutzucker, HbA<sub>1c</sub>) 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

---

und dürfen nicht geteilt werden.

#### Übliche Dosierung

---

#### Typ-2-Diabetes

##### Monotherapie

Die Therapie sollte mit 500-1000 mg Metformin täglich begonnen werden. In Abhängigkeit der Blutzuckerwerte kann die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage um 500 mg bis zur optimalen Blutzuckereinstellung (maximale Tagesdosis 3000 mg) erhöht werden. Die mittlere Unterhaltsdosis beträgt 1500-2000 mg/Tag, wobei die tägliche Dosis von 2000 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 Ansprechens verwendet werden. Das therapeutische Ziel ist die Reduktion des Nüchternblutzuckers und des glykosylierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) 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, ist der Patient sorgfältig zu überwachen, 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 dem Blutzucker bzw. dem glykosylierten Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) unter der Berücksichtigung der Verträglichkeit der 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. Zusätzlich zu Metformin unter Beibehaltung der Metformin-Dosis kann bei nicht adäquater Blutzuckerkontrolle eine abendliche Insulindosis (z.B. Intermediärsulin) 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 2-4 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

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei mässig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min, resp. geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) darf Metformin nur in Abwesenheit von anderen Faktoren, 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 maximale Tagesdosis beträgt 1000 mg, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

- Kreatinin-Clearance 45-59 ml/min, resp. eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: 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 m<sup>2</sup>: 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 m<sup>2</sup> 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 vorsichtig unter Berücksichtigung der Nierenfunktionsparameter angepasst werden. Eine regelmässige Überprüfung der Nierenfunktion ist notwendig (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Metformin wurde bei Kindern ab 10 Jahren geprüft. Erfahrungen liegen nur für Dosen bis 2000 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 Dosis 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 m<sup>2</sup>).
- Akute Zustände, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie z.B. Dehydratation (Diarrhöe, wiederholtes Erbrechen), schwere Infektionen, z.B. der Harnwege, hohes Fieber, schwere hypoxische Zustände (Schock, Septikämie).
- Die intravasculäre Applikation von iodhaltigen Kontrastmitteln für Röntgenuntersuchungen kann zu einem 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 <60 ml/min, resp. die eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 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), welche eine Gewebshypoxie verursachen können wie z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, 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 Infektionen, 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 eine 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 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 bekannten Fälle von Laktatazidose unter Metformin litten die betroffenen Patienten an einem akuten Nierenversagen oder an 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 wiederholtes Erbrechen), Beginn einer Behandlung mit Antihypertensiva, Diuretika oder nicht-steroidalen Antirheumatika, welche zu einer akuten Verschlechterung der renalen Funktion führen können. Im Falle der oben beschriebenen akuten 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), Plasmalaktatspiegel >5 mmol/l, vergrösserte Anionenlücke sowie ein erhöhtes Laktat/Pyruvat-Verhältnis.

Bei Verdacht auf eine Laktatazidose muss der Patient unverzüglich hospitalisiert werden. Am effektivsten werden 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.

### Nierenfunktion

Bei einer Kreatinin-Clearance  $<30$  ml/min, resp. eGFR  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ist Metformin kontraindiziert (vgl. «Kontraindikationen»).

~~Bei mässig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min, resp. eGFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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 des 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, resp. mit einer eGFR zwischen 30 und 44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Intensive Kontrollen und besondere Vorsicht sind in klinischen Situationen angezeigt, in denen sich die Nierenfunktion durch zugrundeliegende prädisponierende Faktoren oder allfällig verwendete Begleitmedikation akut verschlechtern kann, z.B. bei Dehydrierung (schwerer Durchfall oder langanhaltendes Erbrechen), oder zu Beginn 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 muss die Behandlung mit Metformin sofort vorübergehend unterbrochen werden.

### Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Applikation von iodhaltigen Kontrastmitteln für Röntgenuntersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Da dies zu Metforminakkumulation und Laktatazidose führen kann, muss die Behandlung mit Metformin 48 h vor einer solchen Untersuchung unterbrochen werden, falls die Kreatinin-Clearance  $<60$  ml/min, resp. eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> beträgt. Die Therapie mit Metformin darf nur fortgeführt werden, wenn eine Überprüfung der Nierenfunktion 48 h nach der Kontrastmitteluntersuchung keine weitere Verschlechterung ergeben hat.

### 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 renale Funktion 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 weiterführen. 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.
- Unter Langzeitbehandlung mit Metformin kann der Vitamin B<sub>12</sub>-Blutspiegel abnehmen (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»). Das Risiko eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis und Behandlungsdauer. Es wird empfohlen, die Vitamin B<sub>12</sub>-Serumspiegel in regelmässigen Abständen (z.B. jährlich) zu kontrollieren, insbesondere bei Patienten mit Anämie oder peripherer Neuropathie.
- Bei operativen Eingriffen oder anderen Ursachen für eine Dekompensation des Diabetes sollte die Applikation von 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 sowie beim Absetzen dieser Arzneimittel unter Therapie mit Metformin Axapharm sollte der Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert werden. Die Patienten sollten entsprechend informiert werden. Wenn notwendig, ist die Dosierung der antidiabetischen Behandlung während der Dauer der Begleitbehandlung anzupassen.

#### Interaktionen, welche die Wirkung von Metformin Axapharm beeinflussen

##### Reduktion der blutzuckersenkenden Wirkung

Glukokortikoide (systemisch und lokal),  $\beta_2$ -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<sub>max</sub> um 22%, AUC um 15%) ohne signifikante Veränderung der renalen Clearance.

Nifedipin erhöht die Plasmakonzentration von Metformin (C<sub>max</sub> um 20%, AUC um 9-20%) durch Erhöhung der Metformin-Absorption.

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

Ebenso kann der Blutzucker durch Betarezeptorenblocker reduziert werden, wobei kardioselektive ( $\beta_1$ -selektive) Betablocker solche Wechselwirkungen in sehr viel geringerem Mass zeigen als nicht-kardioselektive.

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern und oralen Antidiabetika kann die Glukosetoleranz verbessern 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<sub>2</sub>-Antagonisten, Clonidin und Reserpin können die Wirkung von Metformin verstärken oder abschwächen.

Störungen der Blutzuckerkontrolle (einschliesslich Hyper- oder Hypoglykämie) wurden bei gleichzeitiger Gabe 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 einer hierdurch ausgelösten 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, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.



Metformin erniedrigt die Plasmakonzentration von Furosemid ( $C_{\max}$  um 33%, AUC um 12%), und die terminale Halbwertszeit wird um 32% reduziert, ohne Veränderung der renalen Clearance von Furosemid.

Die Wirkung von Phenprocoumon kann verringert werden, da seine Ausscheidung durch Metformin beschleunigt wird.

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

#### Weitere Interaktionen

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

### Schwangerschaft/Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die ungenügende Kontrolle eines Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehender Typ 2-Diabetes) erhöht das Risiko für schwangerschaftsbedingte Hypertonie und Präeklampsie sowie kongenitaler Missbildungen und steigert die perinatale Mortalität.

Tierexperimentelle Studien mit Metformin ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (vgl. «Präklinische Daten»).

Weitreichende klinische Erfahrungen mit Metformin an schwangeren Frauen (mehrere Tausend Schwangerschaftsverläufe) ergaben keine Hinweise auf negative Schwangerschaftsergebnisse, ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität der Substanz.

Die Exposition gegenüber Metformin in utero (speziell während des 2. und 3. Trimesters) kann ein reduziertes Geburtsgewicht («small for gestational age») verursachen. Die Beurteilung der Relevanz dieses Effekts und seines Verlaufs über die Entwicklung der Kinder ist nicht vollständig geklärt. Bis zum Alter von 4 Jahren zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die motorisch-soziale Entwicklung.

Bei entsprechender klinischer Indikation kann die Anwendung von Metformin bei Frauen, die schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden in Erwägung gezogen werden.

Zur Verhinderung eines reduzierten Geburtsgewichts soll die fetale Entwicklung engmaschig kontrolliert werden. Beim Vorliegen von Risikofaktoren für ein reduziertes Geburtsgewicht (z.B. intrauterine Wachstumsretardierung, Rauchen, schwerwiegende Nierenfunktionseinschränkung, niedriger BMI) sollte die Behandlung abgebrochen bzw. keine Behandlung mit Metformin initiiert werden.

#### Stillzeit

Metformin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die zur Verfügung stehenden limitierten Daten schliessen das theoretische Risiko von Hypoglykämien beim gestillten Kind nicht aus. Die Entscheidung, Metformin abzusetzen oder abzustillen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter und des potentiellen 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, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen. Die Patienten sollten auf die Symptome eines Blutzuckerabfalls und dessen Auswirkungen auf die Konzentration aufmerksam gemacht werden, wenn Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird.

### Unerwünschte Wirkungen

Im Folgenden sind die unerwünschten Wirkungen aufgelistet, die nach Einnahme von Metformin Axapharm auftreten können. Art und Schwere der unerwünschten Wirkungen sind bei pädiatrischen Patienten (10-16 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (s. unten). Die Häufigkeiten sind folgendermassen definiert:

«Sehr häufig» ( $\geq 1/10$ ),

«Häufig» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

«Gelegentlich» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

«Selten» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ),

«Sehr selten» ( $< 1/10'000$ ).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Häufig:** Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Bei Patienten mit megaloblastischer Anämie wird empfohlen, eine solche Ätiologie in Betracht zu ziehen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

**Vereinzelte Fälle** von Leukopenie, Thrombopenie und hämolytischer Anämie.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

**Häufig:** Metallgeschmack (3%).

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

#### Leber- und Gallenerkrankungen

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

**Sehr selten:** Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Überdosierung

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

### Eigenschaften/Wirkungen

#### ATC-Code

A10BA02

#### Wirkungsmechanismus

Metformin ist ein Biguanid, welches sowohl basal als auch postprandial erhöhte Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie. Metformin senkt basal erhöhte Insulinspiegel und vermindert in Kombination mit Insulin den Insulinbedarf.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin beruht auf mehreren Mechanismen:

- Metformin senkt die Glukoseproduktion in der Leber.
- Metformin erleichtert die periphere Glukoseaufnahme und -verwertung, teilweise durch Verstärkung der Insulinwirkung.
- Metformin verändert den Glukoseumsatz im Darm: Die Aufnahme aus dem Blutkreislauf wird erhöht und die Absorption aus der Nahrung vermindert. Weitere dem Darm zugeschriebene Mechanismen sind eine verstärkte GLP-1-Freisetzung (Glucagon-like Peptide 1) und eine Abnahme der Gallensäureresorption. Metformin verändert das Darmmikrobiom.
- Bei Personen mit erhöhten Blutfettwerten kann Metformin das Lipidprofil verbessern.
- Metformin bewirkt eine Stabilisierung oder mässige Reduktion des Körpergewichts.

Einige, wenn auch nicht alle dieser Wirkungen werden über eine Aktivierung des AMPK (Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase)-Signalwegs und die Darm-Hirn-Leber-Achse vermittelt.

Typ-2-Diabetes

In der prospektiven randomisierten UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) konnte der Langzeit-Nutzen der intensiven Blutzuckerkontrolle beim Typ-2-Diabetes nachgewiesen werden. Bei übergewichtigen Patienten senkte die Behandlung (nach Fehlschlagen von diätetischen Massnahmen) mit 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 um 7% gegenüber der konventionellen Therapie reduziert (40.1 Ereignisse/1000 Patientenjahre). Im Vergleich zu 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 bei Diagnosestellung das relative Risiko 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. Die Abnahme der Nüchternblutglukosespiegel betrug -2.4 mmol/l (-42.9 mg/dl) für Metformin im Vergleich zu + 1.2 mmol/l (+ 21.4 mg/dl) für Placebo ( $p < 0.001$ ). Die durchschnittlichen  $HbA_{1c}$ -Werte waren für Metformin signifikant 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 entsprachen 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 Std. 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%. Nach oraler 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. geringer als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien wurde festgestellt, dass  $C_{max}$ , auch bei Verwendung von Maximaldosen, 4 µg/ml nicht übersteigt. Nahrung verringert und verzögert die Absorption von Metformin. Bei Einnahme einer Dosis von 850 mg mit Nahrung 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 gleichzeitig 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. Bei der Ratte gelangen 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 somit etwa 3.5-fach höher als die Kreatinin-Clearance, resp. eGFR. Überwiegend wird es also durch aktive tubuläre Sekretion eliminiert. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt annähernd 6.5 Std. Gemessen im 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

Nierenfunktionsstörungen

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.

Kinder und Jugendliche

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 besondere Risiken für die Anwendung am Menschen ergeben.

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) nicht karzinogen.

Reproduktionstoxizität

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

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

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

Besondere Lagerungshinweise

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

Zulassungsnummer

59099 (Swissmedic).

ZulassungsinhaberIn



axapharm ag, 6340 Baar.

Stand der Information

Juni 2022.

23549 / 09.04.2024

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	<div><div></div><div></div><div></div></div>		
METFORMIN Axapharm Filmtabl 500 mg	axapharm ag Blister 50 Stk	11.25	B SL: normaler	<div></div>

<b>METFORMIN Axapharm Filmtabl 850 mg</b> A10BA02 Metformin	axapharm ag Blister 30 Stk	10.95	<b>B</b> SL: normaler Selbstbehalt: 10%	
<b>METFORMIN Axapharm Filmtabl 1000 mg</b> A10BA02 Metformin	axapharm ag Blister 60 Stk	13.00	<b>B</b> SL: normaler Selbstbehalt: 10%	

// Contact Modal