

Datum: 12. Mai 2014
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258
E-Mail: pv-implementation@ages.at
Unser Zeichen: 16c-140512-00028-A-PHV
Ihr Zeichen:

PHV-issue: *Metformin*- hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung der PSURs im EU-HBD-Worksharing Projekt kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller -Metformin hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metformin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z.B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie, kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

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

Diagnose

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe in Verbindung mit Verdauungsstörungen (wie Abdominalbeschwerden) sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe mit Bauchschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, ist Metformin abzusetzen und der Patient sofort stationär aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, soll vor Beginn der Behandlung sowie während der Behandlung in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Kreatinin Clearance (dies kann vom Serumkreatininspiegel mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt werden) durchgeführt werden:

- mindestens jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Kreatinin-clearance an der unteren Grenze des Normbereiches liegen, sowie bei älteren Patienten.

Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen angebracht, in denen es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann (z.B. Beginn einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln

Die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann zu einer Metforminakkumulation und dadurch zu einer Laktatazidose führen. Daher muss Metformin vor, während und bis 48 h nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss 48 Stunden vor elektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach dem Eingriff oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung erfolgen und nur, wenn eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

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 alleine führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffen oder Meglitinide) Vorsicht angebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ 2 Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird. Während 1jähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen jedoch noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Metforminwirkungen in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich die Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen nicht unterschieden, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Jodhaltige Kontrastmittel (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

Durch die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht. Metformin muss vor, während und bis 48 Stunden nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf erst erfolgen, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

Nicht zu empfehlende Kombination:

Alkohol

Bei akuter Alkoholintoxikation besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose, vor allem im Zusammenhang mit:

- Fasten oder Mangelernährung
- Leberinsuffizienz.

Vermeiden Sie Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel.

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

Arzneimittel mit hyperglykämischer Aktivität wie Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika. Messen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen kann notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin sofern notwendig während der Therapie mit solchen Medikamenten sowie nach deren Absetzen entsprechend an.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Beschränkte Information zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen lässt nicht auf ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Störungen schließen. In tierexperimentellen Studien fand sich kein Hinweis auf schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler und fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung.

Patientinnen mit Diabetes, die schwanger sind oder dies werden möchten, sollten nicht mit Metformin behandelt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von fetalen Missbildungen infolge von pathologischen Blutzuckerwerten zu senken.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Eine Monotherapie mit Metformin Hexal führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können während der Behandlung mit Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $> 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich $> 1/1,000$, $< 1/100$; selten $> 1/10,000$, $< 1/1,000$; sehr selten $< 1/10,000$, nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe auch Abschnitt 4.4 „)
- Senkung der Resorption von Vitamin B12 sowie eine Senkung der Serumspiegel bei Langzeitbehandlung mit Metformin. Es wird empfohlen, dies als Ursache zu berücksichtigen, wenn ein Patient megaloblastische Anämie aufweist.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria

Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten und in 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.

4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g 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.



Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, auch die Gebrauchsinformationen diesbezüglich anzupassen und bis **spätestens 11. August 2014** eine Variation gemäß "Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures." (Klassifikation C.I.3

für die Arzneispezialitäten:

beim Institut Zulassung & Lifecycle Management einzureichen.

In der Begründung ist „**PHV-Issue: Metformin– HBD –Projekt – Aufforderung des Institutes Pharmakovigilanz**“ sowie die **Geschäftszahl (16c-140512-00028-A-PHV)** anzugeben.

Hinweis:

Im Zuge dieser Änderung kann die „Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen“ gemäß dem aktuell gültigen QRD-Template in Abschnitt 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation implementiert werden. Die Implementierung der „Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen“ hat laut § 94h Abs. 4 Arzneimittelgesetz bis spätestens 01. Juli 2014 zu erfolgen.

Mit freundlichen Grüßen
Für das Bundesamt
Mag. Rudolf Schranz

