

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Metformin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 11. Januar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf.....	3
4.	Anlage.....	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Metformin, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Metformin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Metformin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Metformin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Retardtabletten“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Metformin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Metformin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.01.2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den

Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Metformin Gruppe: 1	Retardtabletten	500 mg 750 mg 1000 mg (w)	30, 120 30, 120 30, 120	SIOFOR	Berlin-Chemie AG

Anlage

Festbetragsgruppe:

Metformin

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmtabletten, **Retardtabletten**, Tabletten *

Wirkstoff	Metformin
Präparat	SIOFOR
Hersteller	Berlin-Chemie AG
Darreichungsform	Retardtabletten
Einzelwirkstärke	500 mg 750 mg 1000 mg
Packungsgröße	30, 120

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Metformin**Gruppe: 1****Stufe 1**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
500	28	11,59	
500	30	11,66	
500	118	14,13	
500	120	14,17	
500	180	16,24	
500	195	16,76	
500	200	16,95	
850	28	11,79	
850	30	11,85	
850	118	15,20	
850	120	15,32	
850	180	18,11	
850	195	18,89	
1000	28	11,85	
1000	30	11,91	
1000	118	15,65	
1000	120	15,77	
1000	180	18,84	
1000	195	19,69	
1000	200	19,96	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2020 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.



Datenstand: 15.12.2021

Erstellt am: 15.12.2021

Rabattartikelfilter

Basisfilter

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche.

Darreichungsform: gleich "Retard-Tabletten"

Inhaltsstoff: enthält einen Stoff, dessen Name mit "metformin" beginnt.

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE- EK	TAXE- VK	FB
17275824	SIOFOR XR 500 mg Retardtabletten	Berlin-Ch.	Retard-Tabletten	30	N1	5,18	6,04	17,83	-, -
17275830	SIOFOR XR 500 mg Retardtabletten	Berlin-Ch.	Retard-Tabletten	120	N2	20,69	22,04	37,44	-, -
17275853	SIOFOR XR 750 mg Retardtabletten	Berlin-Ch.	Retard-Tabletten	30	N1	6,12	7,01	19,02	-, -
17275876	SIOFOR XR 750 mg Retardtabletten	Berlin-Ch.	Retard-Tabletten	120	N2	24,48	25,95	42,23	-, -
17275899	SIOFOR XR 1000 mg Retardtabletten	Berlin-Ch.	Retard-Tabletten	30	N1	6,60	7,51	19,64	-, -
17275907	SIOFOR XR 1000 mg Retardtabletten	Berlin-Ch.	Retard-Tabletten	120	N2	26,38	27,91	44,64	-, -

6 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

SIOFOR XR 500 mg Retardtabletten	30 St	BERLI	Taxe-EK: 6,04
P 17 275 824 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 17,83

5 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Metformin hydrochlorid 500 mg
-  entspricht: Metformin 389,93 mg
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Siliciumdioxid, hochdisperses
-  Carmellose natrium
-  Hypromellose

Bearbeitungsstand: 10.11.2021

ANBIETER

SIOFOR XR 500 mg Retardtabletten	30 St	BERLI	Taxe-EK: 6,04
P 17 275 824 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 17,83

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbieternummer:	48010
Name:	Berlin-Chemie AG
Kurzbezeichnung (LF):	BERLI
Listen-/Etikettenbez (LF):	Berlin-Ch.

HAUPTADRESSE

Straße:	Glienicker Weg 125
Ort:	12489 Berlin
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 30/ 67 07-0
Telefax:	0 30/ 67 07-21 20
E-Mail:	info@berlin-chemie.de
Internet:	www.berlin-chemie.de

AUFTRAGSANNAHME

- Servicezentrale:	
Telefon:	0 30/ 67 07-0
Telefax:	0 30/ 67 07-24 55
Direktbestellung OTC:	
Telefon:	08 00/ 3 00 14 20
Telefax:	08 00/ 3 00 14 40

RETOUREN

- Reklamationen:	
Telefon:	0 30/ 67 07-0

Telefax: 0 30/ 67 07-24 55
Abwicklung u.Erstattung v.Lagerwertverlusten, Verfall u.AV-Setzungen:
Internet: <http://www.pharma-mall.de>

KUNDENSERVICE

Diabetes-Service:
Telefon: 08 00/ 45 82 66 36
Telefax: 0 30/ 67 07-34 87
Stufenplanbeauftragter:
Telefon: 0 30/ 67 07-22 36
Telefax: 0 30/ 67 07-26 26



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siofor XR 500 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 390 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis cremeweiß, kapselförmige Tablette mit der Prägung „SR 500“ auf der einen Seite und mit einer glatten anderen Seite.

Abmessungen der Tablette: 16,50 mm lang, 8,20 mm breit, 6,10 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Siofor XR kann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

- Im Allgemeinen beträgt die Initialdosis einmal täglich eine Tablette Siofor XR 500 mg.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 4 Siofor XR 500 mg Retardtabletten.
- Dosiserhöhungen sollten in Schritten von 500 mg alle 10–15 Tage, bis maximal 2.000 mg einmal täglich zum Abendessen durchgeführt werden. Wenn die Blutzuckerkontrolle mit einmal täglich 2.000 mg Siofor XR nicht erreicht wird, sollte zweimal täglich 1.000 mg Siofor XR in Betracht gezogen werden, wobei beide Dosen mit der Nahrung eingenommen werden. Wenn die Blutzuckerkontrolle immer noch nicht erreicht ist, können die Patienten auf Standard-Metformin-Tabletten mit einer maximalen Dosis von 3.000 mg täglich umgestellt werden.
- Bei Patienten, die bereits mit Metformin-Tabletten behandelt wurden, sollte die Anfangsdosis von Siofor XR der Tagesdosis von schnell freisetzenden Metformin-Tabletten entsprechen.

- Bei Patienten, die mit Metformin in einer Dosis von über 2.000 mg täglich behandelt werden, wird ein Wechsel zu Siofor XR nicht empfohlen.
- Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Siofor XR sollte zunächst das bisherige Arzneimittel abgesetzt und danach die Therapie mit Siofor XR in der oben angegebenen Dosis begonnen werden.

Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen.

Im Allgemeinen beträgt die Initialdosis einmal täglich eine Tablette Siofor XR 500 mg, 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	Zusätzliche Erwägungen
60–89	2.000 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

Mangels verfügbarer Daten darf Siofor XR bei Kindern nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

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 (besonders akute Erkrankungen oder sich verschlechternde chronische Erkrankungen), die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
 - dekompensierte Herzinsuffizienz,
 - respiratorische Insuffizienz,
 - 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. Antihypertensiva, 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.

Ärzte sollen die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose aufmerksam machen.

Nierenfunktion

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).

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.

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

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravasculäre 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 Abschnitt 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.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr 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 allein führt niemals zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) Vorsicht angebracht.

Tablettenhüllen können im Stuhl vorhanden sein. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies normal ist.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitt 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.

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (wie Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika)

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel 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 mit Metformin, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen könnte, dies gilt im Besonderen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sofern erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Limitierte Daten über die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Patientinnen mit Diabetes schwanger sind oder dies werden möchten, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von Missbildungen des Fötus zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur limitierte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Therapie mit Metformin nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens und des potenziellen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden; dies entspricht ungefähr dem Dreifachen der maximal beim Menschen empfohlenen Tagesdosis, basierend auf Ver gleichen der 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 Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.



4.8 Nebenwirkungen

In Postmarketing-Daten und in kontrollierten klinischen Studien war die Meldung von Nebenwirkungen bei mit retardiertem Metformin behandelten Patienten in Art und Schweregrad ähnlich wie bei den Patienten, die mit schnell freisetzendem Metformin behandelt wurden.

Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Siofor XR 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
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Senkung der Aufnahme von Vitamin B₁₂ sowie Senkung der Serumspiegel bei langfristiger Anwendung von Metformin. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Geschmacksveränderung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

- Einzelfallberichte von Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 von Metformin oder vorhandener 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: Antidiabetika, exkl. Insuline; Biguanide, ATC-Code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Wirkmechanismus

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse.
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -wertung.
- Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien ist der hauptsächlich nicht-glykämische Effekt von Metformin entweder ein stabiles Körpergewicht oder eine mäßige Gewichtsabnahme.

Beim Menschen besitzt schnell freisetzendes Metformin, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Lang-

zeitstudien nachgewiesen. Schnell freisetzendes Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Eine ähnliche Wirkung wurde mit der retardierten Formulierung nicht nachgewiesen, möglicherweise aufgrund der abendlichen Verabreichung. Es kann ein Anstieg der Triglyzeride auftreten.

Klinische Wirksamkeit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen mit schnell freisetzendem Metformin als First-Line-Therapie behandelt wurden. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, zeigte eine:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,0023$), sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,0034$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,017$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,011$), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,021$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,01$).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer oralen Dosis einer Retardtablette ist die Metformin-Resorption im Vergleich zu schnell freisetzenden Tabletten mit einer t_{max} nach 7 Stunden signifikant verzögert (t_{max} für eine schnell freisetzende Tablette beträgt 2,5 Stunden).

Im Steady-State, ähnlich der schnell freisetzenden Formulierung, sind C_{max} und AUC nicht proportional zur verabreichten Dosis



erhöht. Die Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) nach der oralen Einmalgabe von 2.000 mg Metformin in Form von Retardtabletten bzw. nach zweimal täglicher Gabe von 1.000 mg Metformin in Form von schnell freisetzenden Tabletten sind ähnlich.

Die intraindividuelle Variabilität der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) und AUC von retardiertem Metformin ist mit der vergleichbar, die mit schnell freisetzenden Metformin-Tabletten beobachtet wird.

Bei Verabreichung der Retardtablette im nüchternen Zustand ist die AUC um 30 % erniedrigt (sowohl C_{max} als auch t_{max} sind nicht betroffen).

Die mittlere Metformin-Resorption aus der Retardformulierung wird durch die Zusammensetzung der Mahlzeit fast nicht verändert.

Es wird keine Kumulation nach wiederholter Gabe von bis zu 2.000 mg Metformin als Retardtabletten beobachtet.

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.

Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

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

Charakteristika verschiedener Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht werden. Aus diesem Grunde sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Po-

tenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in Blisterpackungen aus Aluminiumfolie und PVC zu je 15, 30, 60, 90 oder 120 Retardtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201256.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siofor XR 750 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 750 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 585 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weißer bis cremeweißer, kapselförmige Tablette mit der Prägung „SR 750“ auf der einen Seite und mit einer glatten anderen Seite.

Abmessungen der Tablette: 19,60 mm lang, 9,30 mm breit, 6,90 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Siofor XR kann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

- Siofor XR 750 mg ist für Patienten vorgesehen, die bereits mit Metformin-Tabletten (retardiert oder schnell freisetzend) behandelt werden.
- Die Dosis von Siofor XR 750 mg sollte der bisherigen Tagesdosis von Metformin-Tabletten (retardiert oder schnell freisetzend) entsprechen, bis maximal 1.500 mg zum Abendessen.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis von Siofor XR 750 mg in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels überprüft werden.
- Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Siofor XR sollte die Dosis zunächst mit Siofor XR 500 mg eingestellt werden, bevor ein Wechsel auf Siofor XR 750 mg erfolgt.

Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen.

Bei Patienten, die bereits mit einer Kombination aus Metformin und Insulin behandelt wurden, sollte die Dosis von Siofor XR 750 mg der Tagesdosis von schnell freisetzenden Metformin-Tabletten entsprechen, bis maximal 1.500 mg zum Abendessen, 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	Zusätzliche Erwägungen
60–89	2.000 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

Mangels verfügbarer Daten darf Siofor XR bei Kindern nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

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 (besonders akute Erkrankungen oder sich verschlechternde chronische Erkrankungen), die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
 - dekompensierte Herzinsuffizienz,
 - respiratorische Insuffizienz,
 - 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.

Ärzte sollen die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose aufmerksam machen.

Nierenfunktion

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, vor-

Siofor XR 750 mg Retardtabletten

bergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.

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

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravasculäre 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.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr 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 allein führt niemals zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) Vorsicht angebracht.

Tablettenhüllen können im Stuhl vorhanden sein. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies normal ist.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (wie Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika)

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel 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 mit Metformin, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen könnte, dies gilt im Besonderen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sofern erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko

für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Limitierte Daten über die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Patientinnen mit Diabetes schwanger sind oder dies werden möchten, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von Missbildungen des Fötus zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur limitierte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Therapie mit Metformin nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens und des potenziellen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden; dies entspricht ungefähr dem Dreifachen der maximal beim Menschen empfohlenen Tagesdosis, basierend auf Vergleich der 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 Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

In Postmarketing-Daten und in kontrollierten klinischen Studien war die Meldung von Nebenwirkungen bei mit retardiertem Metformin behandelten Patienten in Art und Schweregrad ähnlich wie bei den Patienten, die mit schnell freisetzendem Metformin behandelt wurden.

Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Siofor XR 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
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Senkung der Aufnahme von Vitamin B₁₂ sowie Senkung der Serumspiegel bei langfristiger Anwendung von Metformin. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Geschmacksveränderung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

- Einzelfallberichte von Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 von Metformin oder vorhandener 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: Antidiabetika, exkl. Insuline; Biguanide, ATC-Code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Wirkmechanismus

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse.
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung.
- Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien ist der hauptsächlich nicht-glykämische Effekt von Metformin entweder ein stabiles Körpergewicht oder eine mäßige Gewichtsabnahme.

Beim Menschen besitzt schnell freisetzendes Metformin, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen. Schnell freisetzendes Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Eine ähnliche Wirkung wurde mit der retardierten Formulierung nicht nachgewiesen, möglicherweise aufgrund der abendlichen Verabreichung. Es kann ein Anstieg der Triglyzeride auftreten.

Klinische Wirksamkeit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Übergewichtigen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen mit schnell freisetzendem Metformin als First-Line-Therapie behandelt wurden. Die Analyse der Ergebnisse für Übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, zeigte eine:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,0023$), sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,0034$);

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,017$);

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,011$), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,021$);

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,01$).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Einmalgabe von 1.500 mg Metformin 750 mg (retardiert) wird eine mittlere Spitzenplasmakonzentration von 1.193 ng/ml bei einer medianen Zeit von 5 Stunden und in einem Bereich von 4 bis 10 Stunden erreicht.

Metformin 750 mg (retardiert) erwies sich als bioäquivalent zu Metformin 500 mg (retardiert) bei einer 1500-mg-Dosis hinsichtlich C_{max} und AUC bei gesunden Probanden im nicht-nüchternen und nüchternen Zustand.

Im Steady-State, ähnlich der schnell freisetzenden Formulierung, sind C_{max} und AUC nicht proportional zur verabreichten Dosis erhöht. Die Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) nach der oralen Einmalgabe von 2.000 mg Metformin in Form von Retardtabletten bzw. nach zweimal täglicher Gabe von 1.000 mg Metformin in Form von schnell freisetzenden Tabletten sind ähnlich.

Die intraindividuelle Variabilität der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) und AUC von retardiertem Metformin ist mit der vergleichbar, die mit schnell freisetzenden Metformin-Tabletten beobachtet wird.

Bei Verabreichung der Retardtablette im nüchternen Zustand ist die AUC um 30 % erniedrigt (sowohl C_{max} als auch t_{max} sind nicht betroffen).

Siofor XR 750 mg Retardtabletten


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Die mittlere Metformin-Resorption aus der Retardformulierung wird durch die Zusammensetzung der Mahlzeit fast nicht verändert.

Es wird keine Kumulation nach wiederholter Gabe von bis zu 2.000 mg Metformin als Retardtabletten beobachtet.

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.

Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

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

Charakteristika verschiedener Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht werden. Aus diesem Grunde sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in Blisterpackungen aus Aluminiumfolie und PVC zu je 15, 30, 60, 90 oder 120 Retardtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201257.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siofor XR 1000 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weißer bis cremeweißer, ovale Tablette mit der Prägung „SR 1000“ auf der einen Seite und mit einer glatten anderen Seite.

Abmessungen der Tablette: 22,00 mm lang, 10,50 mm breit, 8,90 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, insbesondere bei Übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Siofor XR kann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika:

- Siofor XR 1000 mg sollte einmal täglich zum Abendessen mit einer maximal empfohlenen Tagesdosis von 2 Tabletten eingenommen werden.
- Siofor XR 1000 mg ist als Erhaltungstherapie für Patienten vorgesehen, die derzeit mit 1.000 mg oder 2.000 mg Metformin behandelt werden. Bei einem Wechsel sollte die Tagesdosis von Siofor XR der derzeitigen Metformin-Tagesdosis entsprechen.
- Bei Patienten, die mit Metformin in einer Dosis von über 2.000 mg täglich behandelt werden, wird ein Wechsel zu Siofor XR nicht empfohlen.
- Wenn die Blutzuckerkontrolle mit einmal täglich 2.000 mg Siofor XR als maximale Tagesdosis nicht erreicht wird, sollte eine zweimal tägliche Gabe in Betracht gezogen werden, wobei beide Dosen mit der Nahrung, zum Frühstück und zum Abendessen, eingenommen werden. Wenn die Blutzuckerkontrolle immer noch nicht erreicht ist, können die Patienten auf Standard-Metformin-Tabletten mit einer maximalen Dosis von 3.000 mg täglich umgestellt werden.
- Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Siofor XR sollte die Dosis zunächst mit Siofor XR 500 mg

eingestellt werden, bevor ein Wechsel auf Siofor XR 1000 mg erfolgt.

Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen.

Bei Patienten, die bereits mit einer Kombination aus Metformin und Insulin behandelt wurden, sollte die Dosis von Siofor XR 1000 mg der Tagesdosis von schnell freisetzen Metformin-Tabletten entsprechen, bis maximal 2.000 mg zum Abendessen, 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	Zusätzliche Erwägungen
60–89	2.000 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

Mangels verfügbarer Daten darf Siofor XR bei Kindern nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

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 (besonders akute Erkrankungen oder sich verschlechternde chronische Erkrankungen), die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie:
 - dekompensierte Herzinsuffizienz,
 - respiratorische Insuffizienz,
 - 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. Antihypertensiva, 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.

Ärzte sollen die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose aufmerksam machen.

Nierenfunktion

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).

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.

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

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravasculäre 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 Abschnitt 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.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr 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 allein führt niemals zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) Vorsicht angebracht.

Tablettenhüllen können im Stuhl vorhanden sein. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies normal ist.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (wie Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika)

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel 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 mit Metformin, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen könnte, dies gilt im Besonderen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sofern erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Limitierte Daten über die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Patientinnen mit Diabetes schwanger sind oder dies werden möchten, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von Missbildungen des Fötus zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur limitierte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Therapie mit Metformin nicht empfohlen. Die Entscheidung abzustillen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens und des potenziellen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden; dies entspricht ungefähr dem Dreifachen der maximal beim Menschen empfohlenen Tagesdosis, basierend auf Ver gleichen der 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. Sulfonylharnstoffen, Insulin oder Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.



4.8 Nebenwirkungen

In Postmarketing-Daten und in kontrollierten klinischen Studien war die Meldung von Nebenwirkungen bei mit retardiertem Metformin behandelten Patienten in Art und Schweregrad ähnlich wie bei den Patienten, die mit schnell freisetzendem Metformin behandelt wurden.

Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Siofor XR auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100, < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1.000, < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10.000
<i>Nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Senkung der Aufnahme von Vitamin B₁₂ sowie Senkung der Serumspiegel bei langfristiger Anwendung von Metformin. Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Geschmacksveränderung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

- Einzelfallberichte von Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel sind.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 von Metformin oder vorhandener 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: Antidiabetika, exkl. Insuline; Biguanide, ATC-Code: A10BA02

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Wirkmechanismus

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse.
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -wertung.
- Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien ist der hauptsächlich nicht-glykämische Effekt von Metformin entweder ein stabiles Körpergewicht oder eine mäßige Gewichtsabnahme.

Beim Menschen besitzt schnell freisetzendes Metformin, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Lang-

zeitstudien nachgewiesen. Schnell freisetzendes Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Eine ähnliche Wirkung wurde mit der retardierten Formulierung nicht nachgewiesen, möglicherweise aufgrund der abendlichen Verabreichung. Es kann ein Anstieg der Triglyzeride auftreten.

Klinische Wirksamkeit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen mit schnell freisetzendem Metformin als First-Line-Therapie behandelt wurden. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, zeigte eine:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,0023$), sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,0034$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,017$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,011$), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,021$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,01$).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Einmalgabe einer Tablette Metformin 1000 mg (retardiert) im nüchternen Zustand wird eine mittlere Spitzenplasmakonzentration von 1.214 ng/ml bei einer medianen Zeit von 5 Stunden (Bereich: 4 bis 10 Stunden) erreicht.

Metformin 1000 mg (retardiert) erwies sich als bioäquivalent zu Metformin 500 mg (retardiert) bei einer 1000-mg-Dosis hinsichtlich



C_{max} und AUC bei gesunden Probanden im nicht-nüchternen und nüchternen Zustand.

Im Steady-State, ähnlich der schnell freisetzen- den Formulierung, sind C_{max} und AUC nicht proportional zur verabreichten Dosis erhöht. Die Plasma-Konzentrations-Zeit- Kurven (AUC) nach der oralen Einmalgabe von 2.000 mg Metformin in Form von Retard- tabletten bzw. nach zweimal täglicher Gabe von 1.000 mg Metformin in Form von schnell freisetzen- den Tabletten sind ähnlich.

Die intraindividuelle Variabilität der maxima- len Plasmakonzentration (C_{max}) und AUC von retardiertem Metformin ist mit der vergleich- bar, die mit schnell freisetzen- den Metformin- Tabletten beobachtet wird.

Bei Verabreichung der Retardtablette im nüchternen Zustand ist die AUC um 30 % erniedrigt (sowohl C_{max} als auch t_{max} sind nicht betroffen).

Die mittlere Metformin-Resorption aus der Retardformulierung wird durch die Zusam- mensetzung der Mahlzeit fast nicht verän- dert.

Es wird keine Kumulation nach wiederholter Gabe von bis zu 2.000 mg Metformin als Retardtabletten beobachtet.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu ver- nachlässigen. Metformin geht in die Erythro- zysten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Ery- throzyten stellen wahrscheinlich ein sekun- däres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) schwankt zwischen 63 und 276 l.

Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte iden- tifiziert.

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 Eli- minationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stun- den.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin- clearance, so dass die Eliminationshalb- wertszeit verlängert wird und die Metformin- konzentration im Plasma steigt.

Charakteristika verschiedener Patienten- gruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht wer- den. Aus diesem Grunde sollte die Dosis- anpassung unter Berücksichtigung der kli- nischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Po- tenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonde- ren Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in Blisterpackungen aus Aluminiumfolie und PVC zu je 15, 30, 60, 90 oder 120 Retardtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa- ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall- material ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201258.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt