



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Metformin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	4
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	4
1.2	Mündliche Anhörung.....	4
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	4
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	4
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	4
2.2.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	4
3.	Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	5
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	13
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	19

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Metformin, Gruppe 1“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 16. Juni 2022 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BERLIN-CHEMIE AG	03.03.2022
Dr. Stephan Arndt	27.02.2022

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
BERLIN-CHEMIE AG	Dr. Andrea Patzelt-Barth Dr. Sabrina Thoma

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BERLIN-CHEMIE AG Fr. Dr. Patzelt-Barth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BERLIN-CHEMIE AG Fr. Dr. Thoma	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

Therapeutisch bedeutsame Unterschiede in der Bioverfügbarkeit

Berlin-Chemie

[...] Allgemein beinhaltet der Begriff Bioverfügbarkeit die Geschwindigkeit und das Ausmaß, mit denen der Wirkstoff oder der therapeutisch wirksame Wirkstoffteil aus einer pharmazeutischen Form absorbiert wird und am Wirkort oder im systemischen Kreislauf vorliegt¹. Ausgehend von dieser Definition können Unterschiede der Bioverfügbarkeit auch Unterschiede der Geschwindigkeit der Bioverfügbarkeit sein.

Über dieses Begriffsverständnis besteht ein breiter Konsens - entsprechende Definitionen finden sich nicht nur in Lehrbüchern, sondern werden auch von EMA und FDA verwendet^{2 3}. Dass der Gesetzgeber auch Unterschiede der Geschwindigkeit der Bioverfügbarkeit gemeint hat, lässt sich daran ablesen, dass die Retardierung ausdrücklich als Beispiel in der Gesetzesbegründung genannt wird⁴. Auch in der einschlägigen Kommentarliteratur wird bei der Definition der Bioverfügbarkeit im Sinne des § 35 SGB V auf Ausmaß und Geschwindigkeit abgestellt. Hess beispielsweise nennt im Kasseler Kommentar die gesonderte Gruppenbildung für Retard-Präparate sogar ein Musterbeispiel für diese Regelung⁵. Und auch das Bundessozialgericht folgt dieser Auffassung in seiner Rechtsprechung zur Festbetragsgruppenbildung und stellt fest, dass die Bildung unterschiedlicher Gruppen für retardierte und nicht retardierte Arzneimittel grundsätzlich den Vorgaben des § 35 Absatz 1 Satz 2 Halbsatz 2 SGB V entsprechen (BSG, Urteil vom 24.11.2004 – B 3 KR 23/04 R).

1. Die Bioverfügbarkeit von Siofor XR unterscheidet sich in relevanter Weise von den Arzneimitteln der Festbetragsgruppe

Bei Siofor XR ist der Wirkstoff in eine schwer lösliche Matrix eingebunden. Dadurch wird erreicht, dass Metformin verzögert in den Darm abgegeben wird und somit eine langsamere Wirkstoffanflutung erfolgt. Infolgedessen verschiebt sich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (Tmax) von 2,5 Stunden für nicht retardiertes Metformin für Siofor XR auf je nach Dosis (median) 5-7 Stunden mit einer Spanne von 4-10 Stunden [Fachinformation Siofor XR 500 mg Retardtabletten]. Die maximale Plasmakonzentration (Cmax) von

1 Langguth P; Fricker G; Wunderli-Allenspach H. 5.4.1 Bioverfügbarkeit. In: Biopharmazie. Weinheim: Wiley_VCH. 2012. S. 225-228

2 Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 26 July 2001, CPMP/EWP/QWP/1401/98. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf [Zugriff:28.02.2022]

3 US Food & Drug Administration (FDA). CFR - Code of Federal Regulations, Title 21 Chapter I Subchapter D § 314.3 Bioavailability. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314> [Zugriff: 28.02.2022]

4 Deutscher Bundestag, Ausschusses für Arbeit und Sozialordnung. Bericht des Ausschusses für Arbeit und Sozialordnung zum Entwurf eines Gesetzes zur Strukturreform im Gesundheitswesen (Gesundheits-Reformgesetz — GRG). BT-Drs. 11/3480

5 Hess. SGB V § 35 Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel. Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, 117. EL Dezember 2021

1 – 3 µg/mL für nichtretardiertes Metformin⁶ liegt bei Siofor XR dosisproportional jeweils messbar niedriger (0,66 – 1,26 µg/mL)⁷.

Dieser Unterschied ist für die Therapie relevant. So führt die Therapie mit retardiertem Metformin im Vergleich zu nicht retardiertem Metformin zu signifikant weniger gastro-intestinalen Nebenwirkungen bei einer mindestens gleichwertigen Wirksamkeit und Effektivität der Blutzuckerkontrolle wie nicht retardiertes Metformin⁸.

2. Die Unterschiede sind für die Therapie bedeutsam

[...] Gastrointestinale Nebenwirkungen sind der bedeutsamste Grund für den Abbruch einer Metformintherapie. Etwas über 25 % der Typ-2-Diabetiker leiden aufgrund der Gabe von Metformin unter gastrointestinalen Nebenwirkungen⁹, die so gravierend sein können, dass bis zu 10 % der Patienten eine Metformintherapie kurz nach Beginn wieder abbrechen¹⁰. In der wissenschaftlichen Literatur wird davon ausgegangen, dass diese Nebenwirkungen durch die schnelle Freisetzung großer Wirkstoffmengen (bis zu 1000 mg) im Darm hervorgerufen werden. In den Fachinformationen schnell freisetzender Metformin-Präparate wird daher die Verteilung der Tagesdosis auf zwei bis drei Einnahmen pro Tag empfohlen. Über die Retardierung wird erreicht, dass Metformin kontinuierlich in kleinerer Menge freigesetzt wird, sodass eine Anflutung großer Metforminmengen innerhalb kurzer Zeit im Darm vermieden wird. Die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit lassen sich anhand T_{max} und C_{max} nachvollziehen.

Der Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Anflutung und der Verträglichkeit konnte experimentell bestätigt werden. So fanden Derosa et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie mit 253 Teilnehmern, dass bei der Therapie mit retardiertem Metformin (Metformin XR) gegenüber einer Therapie mit nicht retardiertem Metformin (Metformin IR) die unerwünschten Ereignisse nach drei Monaten signifikant und nach sechs Monaten hoch signifikant verringert waren⁸. Hameed et al. fanden in einer prospektiven randomisierten Studie mit 90 Patienten signifikante Vorteile von Metformin XR hinsichtlich Diarrhoe und hochsignifikante Vorteile bezüglich des Auftretens von Dyspepsie¹¹.

Die Vorteile der verzögerten Freisetzung finden sich auch in der Praxis. So führten Donnelly et al. 2009 eine Datenbankauswertung in Schottland für den Zeitraum 01.01.1993 bis 31.12.2006 unter dem Einschluss von 10.172 Patienten durch. Sie fanden eine signifikant bessere Adhärenz der mit Metformin XR behandelten Patienten (80% vs. 72%, p=0,0006). Bei einem paarweisen Vergleich einer Subgruppe von neu von Metformin IR auf Metformin XR eingestellten Patienten fanden die Autoren eine um 30% signifikant verbesserte Adhärenz¹⁰. Als Ursache der besseren Adhärenz diskutieren Donnelly et al. die bessere Verträglichkeit und die einmal tägliche Einnahme.

Entsprechende Empfehlungen finden sich ferner bereits in vielen Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. In der Leitlinie „Type 2 diabetes in adults: Management“ des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) beispielsweise wird seit 2015 für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes und gastrointestinalen Nebenwirkungen die Empfehlung gegeben, eine Therapie mit retardiertem Metformin zu versuchen:

6 Graham GG et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. Clin Pharmacokinet / 50/2 (81-98) /2011/

7 N.N. Overview of Biopharmaceutics, Bioequivalence Metformin Hydrochloride 500 mg, 750mg, 1000 mg Prolonged-Release Tablets. Zulassungsunterlagen Siofor XR 500, 750,1000 mg, Clinical Overview. S. 7-13

8 Derosa G; D'Angelo A; Romano D; Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther / 11 (1481-1488) /2017/

9 Dujic T; Zhou K; Donnelly, LA; Tavendale R.; Palmer CAN; Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. Diabetes / 64 (1786–1793) /2015/

10 Donnelly LA; Morris AD; Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. Diabetes Obes Metab / 11/4 (338-42) /2009/

11 Hameed M; Khan K; Salman S; Mehmood N. Dose Comparison And Side Effect Profile Of Metformin Extended Release Versus Metformin Immediate Release. J Ayub Med Coll Abbottabad / 29/2 (225-229) /2017/

„If an adult with type 2 diabetes experiences gastrointestinal side effects with standard-release metformin, consider a trial of modified-release metformin. [2015]“
12

Auch in den „Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care“ der International Diabetes Federation (IDF) findet sich der Hinweis, dass die Verwendung von Metformin-Präparaten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung die Verträglichkeit maximieren kann¹³.

Zusammenfassend stellt Metformin XR eine bedeutsame Therapieoption dar. Patienten, die ansonsten zu einer anderen Therapieoption wechseln müssten, können aufgrund von Metformin XR mit dem therapeutisch vorteilhaften und günstigen Wirkstoff Metformin behandelt werden.

Aufgrund der Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und der darauf beruhenden signifikanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil ist Metformin XR zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern, die an gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, nicht gleichwertig mit Metformin IR ersetzbar, also für die ärztliche Therapie in dieser Konstellation unverzichtbar.

In der mündlichen Anhörung erläutert der Stellungnehmer im Hinblick auf die Angaben in der Fachinformation zur Nebenwirkungshäufigkeit, dass die Zulassungsstudien, welche mit dem Originator Glucophage durchgeführt wurden, auf Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Wirkung gepowert waren. Diese Studien seien daher nicht auf Nebenwirkungen gepowert gewesen. Auch wenn die Nebenwirkungen sehr häufig aufträten, seien sie nicht so häufig wie die Wirkung, die mit nahezu 100 Prozent aufträte. Gegenstand der Zulassungsunterlagen seien aber im Wesentlichen diese Studien und nicht Studien zum Thema gastrointestinale Verträglichkeit.

Darüber hinaus wäre bei der Häufigkeit, wie sie vorgeschrieben sei, die Standardisierung der Begriffe häufig und sehr häufig sehr grob. Wenn Nebenwirkungen sehr häufig aufträten, und diese sehr häufige Anzahl halbiert würde, dann seien sie immer noch in dem Bereich von „häufig“ oder „sehr häufig“. Deshalb bestünde scheinbar kein Unterschied in Bezug auf die Fachinformation.

Bewertung:

Gemäß 4. Kapitel § 17 Verfo sind bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten zu berücksichtigen.

Der G-BA stellt ausgehend von Sinn und Zweck einer Festbetragsgruppenbildung auf Ebene derselben Wirkstoffe bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit in erster Linie auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Die absolute Bioverfügbarkeit als maßgebliches Kriterium bezeichnet den Anteil des Wirkstoffs, der nach Verabreichung einer Zubereitung das Blutkompartiment erreicht, wobei der Vergleich mit einer intravenös gegebenen gleichen Dosis erfolgt. Diese ist zu 100 % bioverfügbar. Die Fläche unter der Konzentrationszeit-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) ist dabei proportional zur systemisch aufgenommenen Wirkstoffmenge. Ein Vergleich der Parameter Freisetzungsrate, Plasmaspiegelverlauf, Applikationsfrequenz etc. tangiert die Fragestellung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten daher nicht.

Bei den von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln bestehen keine therapielevanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit. So heißt es in der Fachinformation zu Siofor XR 1000 mg Retardtabletten (Stand 12/2018) in Abschnitt 5.2:

12 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline “Type 2 diabetes in adults: Management”. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493> [Zugriff:28.02.2022]

13 International Diabetes Federation (IDF). Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. file:///C:/Users/MRAD/AppData/Local/Temp/T2D-primary-care-guideline-print.pdf [Zugriff: 28.02.2022]

„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 freisetzungenden Tabletten sind ähnlich.

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

Daher ist keines der einbezogenen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Metformin aufgrund einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar, so dass es zur Behandlung von Patientinnen und Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden könnte.

Hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen wird in der Fachinformation zu Siofor XR in Abschnitt 4.8 ausgeführt: *„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.“

In den Fachinformationen wird sowohl bei der normal freisetzungenden Form als auch bei der Retardform die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen mit sehr häufig angegeben (vgl. z. B. Fachinformation Metformin-ratiopharm 1000 mg Filmtabletten (Stand 7/2021), Siofor XR 1000 mg Retardtabletten (Stand 12/2018)).

In die Bewertung der Zulassungsbehörde zum Auftreten von Nebenwirkungen fließen insofern Ergebnisse klinischer Studien sowie Postmarketing- und Spontanmeldedaten ein. Im Ergebnis dieser Beurteilung wurden gemäß Fachinformation keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen festgestellt und der Hinweis gegeben, dass zu Behandlungsbeginn auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen meistens spontan wieder verschwinden.

Derosa et al. 2017:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie an 253 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die entweder mit Metformin IR (normal freisetzend) oder Metformin XR (verzögert freisetzend) in der maximal tolerierten Dosis über einen Zeitraum von sechs Monaten behandelt wurden. Die durchschnittliche Dosis von Metformin IR betrug 2000 ± 1000 mg/Tag, bei Metformin XR waren es 1000 ± 500 mg/Tag. Als Endpunkte wurden u. a. Körpergewicht, HbA_{1c}, Nüchtern- und postprandiale Glukosewerte, Lipidwerte und weitere Laborparameter sowie unerwünschte Ereignisse und Patientenzufriedenheit untersucht. Im Ergebnis zeigte Metformin XR eine signifikant bessere glykämische Kontrolle, eine stärkere Reduktion des Gesamtcholesterins und LDL-Wertes sowie weniger Nebenwirkungen.

Als teilweise Erklärung für die gefundenen Unterschiede wird von den Autoren eine vermutete bessere Compliance bei Metformin XR angegeben, woraus abgeleitet werden kann, dass es ggf. Unterschiede in der vorgegebenen Arzneimittelanwendung zwischen den Behandlungsgruppen gab. Eine weitere Limitation der Studie sind die ungleichen Dosierungen von Metformin IR und XR, was Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen erklären kann.

Nach Angaben der Fachinformation zu Siofor XR sollte bei einem Wechsel die Tagesdosis von Siofor XR der derzeitigen Metformin-Tagesdosis entsprechen.

Vor diesem Hintergrund liefert die Studie keine ausreichend validen Erkenntnisse für mögliche therapeutische Vorteile, die sich durch die Retardformulierung erklären lassen. Unterschiede

in der Compliance sind kein Kriterium, welches eine Nichteinbeziehung in die Festbetragsgruppe rechtfertigt.

Hameed et al. 2017:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie an 90 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Eine Gruppe wurde mit Metformin IR 1000 mg 2x täglich, die zweite mit Metformin XR 1000 mg 2x täglich und die dritte Gruppe mit Metformin XR 500 mg 2x täglich behandelt. Die Studiendauer betrug 3 Monate. Als Endpunkte wurden u. a. der HbA_{1c}-Wert und Nüchternblutzuckerwerte sowie unerwünschte Ereignisse erfasst. Bezüglich der Glukosekontrolle waren die Ergebnisse der drei Gruppen vergleichbar. Für Metformin XR zeigten sich weniger gastrointestinale Nebenwirkungen.

Die Studiendauer war mit drei Monaten sehr kurz und lässt daher keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse zu einer möglichen Verringerung von Nebenwirkungen unter der Retardform in der Dauerbehandlung zu. Nach den Angaben der Fachinformation zu Siofor XR sind zu Behandlungsbeginn die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden.

Donnelly et al 2009:

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Adhärenz und glykämischer Kontrolle von Metformin IR und XR, die bereits aufgrund des Studiendesigns mit hohem Verzerrungspotenzial zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend valide ist. Auch sind Compliance oder Adhärenz keine Prüfkriterien im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung.

Leitlinie „Type 2 diabetes in adults: Management“ des NICE

In der Langversion der Leitlinie aus 2015¹⁴, auf der die vom Stellungnehmer zitierte Empfehlung einer alternativ in Betracht zu ziehenden Behandlung mit Metformin retard beruht, finden sich auf den Seiten 180-181 folgende Hinweise der Leitlinienentwicklungsgruppe:

„The GDG noted that there was limited evidence on alternative forms of metformin for people who cannot tolerate standard-release metformin. The GDG agreed that based on clinical experience, a trial of modified-release metformin should be considered as an alternative for people who are unable to tolerate standard-release metformin because of gastrointestinal side effects. The GDG agreed that the additional cardiovascular benefits associated with metformin use warranted a trial of modified-release metformin. The GDG also noted that this routinely occurs in standard practice.“

„Because of a lack of included evidence, it was not possible to include modified-release metformin within the health economic modelling. On the basis of their clinical experience, the GDG considered that modified-release metformin would be likely to have similar HbA_{1c}, hypoglycaemia and weight treatment effects to standard-release metformin. A perceived reduction in gastrointestinal adverse events may give modified-release metformin a lower dropout rate because of adverse events than standard-release metformin. On balance, the GDG was happy to recommend modified-release metformin as an alternative to standard-release metformin because it was likely to be similarly cost-effective (or at least more cost-effective than non-metformin alternatives).“

In der Leitlinie auf die begrenzte Evidenz zu Metformin retard hingewiesen, so dass die Empfehlung auf klinischer Erfahrung beruhe.

14 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults. Clinical Guideline Update (NG28), 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/full-guideline-pdf-78671532569> (Download 21.03.2022)

„Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care“ der International Diabetes Federation (IDF)

Zu der Empfehlung, dass Metformin retard die Verträglichkeit maximieren kann, finden sich keine weiteren Angaben, auf welcher Grundlage diese Empfehlung konkret beruht.

Zusammenfassend lässt sich auch aus der vorgelegten Literatur nicht ableiten, dass Metformin retard therapeutisch bedeutsame Unterschiede in der Bioverfügbarkeit aufweist. Auch liegt sowohl unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation als auch der vom Stellungnehmer vorgelegten Publikationen keine ausreichende Evidenz im Hinblick auf eine mögliche Verringerung von Nebenwirkungen bei Anwendung von retardiertem Metformin vor.

Bei der Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

2. Einwand:

Festbetrag für retardierte Metformin-Arzneimittel nicht auskömmlich

Berlin-Chemie

Gemäß § 35 Absatz 5 Satz 2 SGB V sollen die Festbeträge einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen. Dabei ist ein (wirksamer) Preiswettbewerb nach ständiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts nur möglich, wenn die Herstellung von Medikamenten zum Festbetrag für die pharmazeutischen Unternehmer wirtschaftlich ist und nicht zu unerwünschten Marktabgängen und weitgehendem Rückzug von Anbietern führt (BSG, Urteil vom 03.05.2018, B 3 KR 10/17 R).

Die Produktion retardierter Metformin-Arzneimittel, insbesondere auf Basis einer Matrix-Galenik, ist mit einem erhöhten Aufwand verbunden, der zum Niveau der deutschen Festbeträge nicht realisierbar ist. Im Wissen um den produktionstechnischen Aufwand gehen wir davon aus, dass es auch anderen Unternehmen nicht möglich ist, retardierte Metformin-Präparate zum Festbetrag anzubieten.

Es spricht daher einiges dafür, dass die in Deutschland bestehende Einschränkung eine Folge des Festbetragsystems ist. So hat Metformin XR in anderen Ländern einen wichtigen Anteil an der Therapie mit Metformin (Erhebungszeitraum Oktober 2020 – September 2021)¹⁵:

- Vereinigtes Königreich: 31 %
- Italien: 17 %
- Polen: 21 %

Bedingt durch den Festbetrag und die damit verbundene fehlende Auskömmlichkeit auf dem deutschen Markt ist Berlin-Chemie derzeit der einzige Anbieter, obwohl retardierte Metformin-Arzneimittel bereits seit 2004 in Europa zugelassen sind¹⁶. Sollte der Festbetrag wie geplant umgesetzt werden, so wäre Berlin-Chemie gezwungen den Vertrieb in Deutschland einzustellen.

Bewertung:

Nach § 35 Absatz 5 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen

¹⁵ IQVIA. Umsatz /Absatz Metformin Filmtabletten vs. XR Retardtabletten. Iqvia Midas, Retail Markt

¹⁶ Merck Serono Ltd. SmPC Glucophage SR 500 mg prolonged release tablets.

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20952#gref>

Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Nach den gesetzlichen Vorgaben müssen mindestens ein Fünftel aller Verordnungen und mindestens ein Fünftel aller Packungen zum Festbetrag verfügbar sein. Festbeträge sind in geeigneten Zeitabständen an eine veränderte Marktlage anzupassen. Insofern werden durch die Orientierung an der tatsächlichen Marktlage die Grundsätze fairen Wettbewerbs nicht beeinträchtigt und die Ausführungen des Bundessozialgerichts mit seinem Urteil vom 3. Mai 2018 (Az. B 3 KR 10/17 R) stehen der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen.

Die Festsetzung der konkreten Festbeträge ist im Übrigen nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens.

3. Einwand:

Eingruppierung von Retardtabletten widerspricht dem Wirtschaftlichkeitsgebot

Berlin-Chemie

[...] Aufgrund des Markteintritts im November 2021 sind Angaben zu Siofor XR in dem aktuellen AVR noch nicht aufgeführt. Geht man jedoch von einer Behandlung eines Patienten mit 2.000 mg Metformin pro Tag aus, so ergeben sich für eine Therapie mit Siofor XR Kosten pro Tag von deutlich unter einem Euro für die GKV.

Retardiertes Metformin ist daher auch für solche Patientengruppen eine Option, die schnell freisetzendes Metformin nicht vertragen und auf deutlich teurere Alternativen ausweichen müssten.

Die Eingruppierung von retardiertem Metformin in die bestehende Festbetragsgruppe würde zu einem Marktrückzug und in der Folge zu Mehrausgaben für die GKV führen. Dies wäre nicht mit dem Ziel der Festbeträge vereinbar, da gerade keine Wirtschaftlichkeitsreserven ausgeschöpft würden, sondern die Marktbedingungen dahingehend reguliert würden, dass Metformin durch teurere Arzneimittel ersetzt wird.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 1 und 2.

4. Einwand:

Dr. med. S. Arndt

[...] Trotz all dieser Maßnahmen vertragen 5 bis 10 % aller Patienten Metformin gastrointestinal nicht und können deshalb nicht von dieser so wichtigen Basistherapie des Typ 2-Diabetes profitieren. Dieser von uns beobachtete Patientenanteil entspricht den bekannten Zahlen aus randomisierten klinischen Studien.

Eine weitere Einschränkung der bisher verfügbaren Metformin-Präparate ist die Notwendigkeit der zwei- bis dreimal täglichen Einnahme, die im Rahmen der Anforderungen des täglichen Alltages selbst von hochmotivierten Patienten nicht immer umsetzbar ist und so zu therapeutisch unzureichenden Wirkspiegeln des Präparates führen.

Das international schon seit Jahren und in Deutschland erst seit kurzem verfügbare Metformin Extended Release (XR) schließt aufgrund seiner veränderten Galenik und der damit verbundenen pharmakokinetischen Eigenschaften mit langsamerer Wirkstofffreisetzung und längerer Wirkdauer deshalb eine therapeutische Lücke, die auch durch umfangreiche flankierende Maßnahmen bislang nicht zu überbrücken war.

Insbesondere bei Patienten mit erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen unter dem bisher verfügbaren Metformin (Metformin Immediate Release – IR) konnte in Studien durch

eine Umstellung auf Metformin XR eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate gezeigt werden¹⁰. Deshalb wird auch in verschiedenen internationalen Leitlinien, beispielhaft sei hier die Leitlinie der International Diabetes Federation (IDF) genannt, die Umstellung von Metformin IR auf Metformin XR bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen empfohlen¹³. Auch die Möglichkeit einer nur einmal täglichen Einnahme von Metformin XR vereinfacht die Therapie und kann die Adhärenz der Patienten verbessern.

Trotz der erst kurzen Verfügbarkeit von Metformin XR konnte ich bereits einige Patienten mit diesem Präparat behandeln und erste sehr positive klinische Verläufe beobachten. [...]

Bewertung:

Hinsichtlich des Argumentes einer Verringerung von Nebenwirkungen siehe Bewertung zu Einwand 1.

Es liegen hinsichtlich Metformin in Retardform keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vor, die gegen die Eingruppierung in die betreffende Festbetragsgruppe sprechen. Daher ist keines der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Metformin aufgrund einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar.

5. Einwand:

Dr. med. S. Arndt

Da 10 Internationale Einheiten Humaninsulin in Deutschland ca. 30 Cent kosten und Analoginsuline laut GBA-Beschluss zur Gewährleistung einer Erstattung durch die GKV nicht über dem Preis von Humaninsulin liegen dürfen, ist bei dem Patienten durch die Anwendung von Metformin XR eine Kosteneinsparung im Insulinbereich von 60-70 Cent pro Tag zu erwarten.

Damit konnte dem Patienten durch Metformin XR nicht nur eine Metformin-Therapie mit allen positiven Folgen, die damit verbunden sind, ermöglicht werden, sondern es lässt sich über die Einsparung von ca. 20 Einheiten Basalinsulin pro Tag auch eine Kostenneutralität erreichen.

Durch die Eingruppierung von retardiertem Metformin in die bestehende Festbetragsgruppe 1 der Stufe 1 ist zu befürchten, dass die Firma Berlin-Chemie aufgrund des Wegfalls finanzieller Vorteile den weiteren Vertrieb dieses Präparates in Deutschland einstellt und auch kein anderer pharmazeutischer Unternehmer eine Einführung von retardiertem Metformin in den deutschen Markt planen wird. Ungefähr 10 % der Menschen mit Typ 2-Diabetes wird damit die Möglichkeit genommen, von einer Therapie mit Metformin und allen damit verbundenen Vorteilen zu profitieren.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 1 und 2.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) - Metformin, Gruppe 1
in Stufe 1**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Juli 2022

von 14:00 Uhr bis 14:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Berlin-Chemie AG**:

Frau Dr. Patzelt-Bath

Frau Dr. Thoma

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschusses Arzneimittel. Wir haben jetzt eine Festbetragsgruppenanhörung, Metformin Gruppe 1 in Stufe 1. Im Stellungnahmeverfahren hat es Stellungnahmen von Berlin-Chemie und von Dr. Arndt gegeben. In den Stellungnahmen wird im Wesentlichen vorgetragen, dass sich die Bioverfügbarkeit von Siofor XR in relevanter Weise von den Arzneimitteln der Festbetragsgruppe unterscheidet, da eine langsamere Wirkstoffanflutung erfolge und sich infolgedessen die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration verschiebe. Die maximale Plasmakonzentration liege bei Siofor XR dosisproportional jeweils messbar niedriger. Deshalb führe die Therapie mit retardiertem Metformin im Vergleich zu nicht retardiertem Metformin zu signifikant weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen, was für die Therapie bedeutsam sei. Deshalb stelle retardiertes Metformin daher auch für solche Patientengruppen eine Option dar, die schnellfreisetzendes Metformin nicht vertragen und deshalb auf deutlich teurere Alternativen ausweichen müssten. Deshalb könne die Eingruppierung von retardiertem Metformin in die bestehende Festbetragsgruppe zu einem möglicherweise drohenden Marktrückzug und in der Folge zu Mehrausgaben für die gesetzliche Krankenversicherung führen.

Das sind im Wesentlichen die Inhalte der Stellungnahmen. Ich würde jetzt, weil wir heute nur Berlin-Chemie als Teilnehmer an der Anhörung haben, kurz die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Berlin-Chemie sind Frau Dr. Thoma und Frau Dr. Patzelt-Bath anwesend. Ich gebe Ihnen jetzt die Möglichkeit, ergänzend zu dem, was ich gesagt habe, vorzutragen. Dann schauen wir, ob es zu dem, was Sie vorgetragen haben, noch Fragen seitens der Bänke oder der Patientenvertretung gibt. Wer möchte das tun? – Frau Patzelt-Bath, bitte.

Frau Dr. Patzelt-Bath (Berlin-Chemie): Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken für die Möglichkeit, im Rahmen der Sachverständigenanhörung hier erneut Stellung nehmen zu dürfen. Metformin wird seit den 1940er Jahren bei Typ 2 Diabetes erfolgreich als orales Antidiabetikum eingesetzt. Seine Renaissance setzte Ende der 1990er Jahre ein, nachdem die Ergebnisse der United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS, veröffentlicht wurden. Etwa vor 20 Jahren wurde in Europa erstmals retardierte Zubereitung auf der Basis der Matrixtechnologie eingeführt, jedoch nicht in Deutschland. Hier waren bis November 2021 nur schnell freisetzende Zubereitungen auf dem Markt. Die Einführung von Siofor XR, einer retardierten Zubereitung auf der Grundlage der Matrixtechnologie, führte zu diesem Verfahren.

In der Endpunktstudie UKPDS erreichten Sulfonylharnstoffe, Metformin und Insulin eine vergleichbare HbA1c-Senkung bei Menschen mit Typ 2 Diabetes, aber einzig unter Metformin zeigte sich eine signifikante Reduktion klinisch relevanter makrovaskulärer Komplikationen wie Schlaganfall, koronare Ereignisse und diabetesbezogener Tod. Metformin wird daher in allen nationalen und internationalen Leitlinien als medikamentöse Therapie der ersten Wahl nach dem Ausschöpfen nicht-medikamentöser Behandlungsoptionen empfohlen.

In zahlreichen Leitlinien wird auch auf die wesentlichen Nachteile von Metformin hingewiesen, zu denen die vergleichsweise schlechte gastrointestinale Verträglichkeit gehört. Mindestens 25 Prozent, je nach Literaturangabe jedoch bis zu 50 Prozent aller Patienten, klagen über gastrointestinale Beschwerden. Diese äußern sich insbesondere durch Übelkeit, Erbrechen sowie Durchfall und Abdominalschmerzen. Zwar ist es durch eine einschleichende Behandlung und Verteilung der Tagesdosis auf zwei oder drei Einnahmen möglich, die Verträglichkeit zu verbessern, aber die empfohlene Strategie führt nicht bei jedem Patienten zum Ziel, etwa jeder zehnte Patient bricht die Behandlung mit Metformin wegen dieser Beschwerden ab.

Behandlungsabbrüche sind klinisch und ökonomisch relevant. Wenn Metformin nicht vertragen wird, müssen die Patienten auf Alternativen wechseln, für die kein nachweislicher Mortalitäts- bzw. Morbiditätsnutzen besteht, wie zum Beispiel Sulfonylharnstoffe, Insuline oder die wesentlich teurer sind, sofern GLP1-Analoga, DPP-4-Inhibitoren und SGLT-2-Inhibitoren indiziert sind.

Die Strategie des Einschleichens und der Verteilung der Tagesdosis auf zwei Einnahmen, die wie gesagt bei einigen, aber nicht bei allen Patienten hilfreich ist, weist bereits auf eine Lösung des Verträglichkeitsproblems hin: nämlich die Vermeidung hoher Metformin-Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt durch eine in diesem Fall auf zwei bzw. drei Tageszeitpunkte verteilte Wirkstoffeinnahme und Freisetzung, ohne die insgesamt benötigte Wirkstoffmenge zu verringern. Diesbezüglich bleibt festzustellen, dass nicht retardierte, schnell freisetzende Metformin-Präparate, wie sie in Deutschland bisher auf dem Markt waren, innerhalb von 30 Minuten 100 Prozent des Wirkstoffgehalts freisetzen. Hingegen werden durch die Retardierung des Metformins in Siofor XR in den ersten 30 Minuten weniger als 25 Prozent des Wirkstoffs freigesetzt. Nach 200 Minuten sind es erst 50 Prozent. Bis zur vollständigen Freisetzung dauert es circa zehn Stunden.

Siofor XR setzt somit den Wirkstoff deutlich langsamer frei, als alle anderen auf dem deutschen Markt befindlichen, nicht retardierten Metformin-Produkte. Das Freisetzungsverhalten von Siofor XR entspricht dem anderer, in der Literatur beschriebener aber bisher nur im Ausland erhältlicher Retard-Formulierungen und begründet nachweislich die bessere Verträglichkeit.

Die bessere Verträglich von Siofor XR war auch Gegenstand fachlicher Diskussionen auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Diabetesgesellschaft. Dabei wurde ärztlicherseits die Erfahrung bestätigt, dass Siofor XR auch für solche Patienten geeignet ist, die zuvor eine Behandlung mit einem nicht retardierten Präparat abgebrochen hatten. Siofor XR ist eine Option für Patienten, die nicht retardiertes, schnell freisetzendes Metformin trotz einschleichender Dosierung oder Verteilung der Tagesdosis auf zwei bzw. drei Einnahmen nicht vertragen und deshalb auf einen mortalitäts- und morbiditätssenkenden Wirkstoff verzichten müssen.

International stellen retardierte Metforminpräparate für die Gruppe von Patienten mit einer gastrointestinalen Unverträglichkeit von nicht retardiertem Metformin bereits eine Standardmedikation dar. So finden sich in vielen internationalen Leitlinien zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus Empfehlungen dafür. Beispielsweise wird in der Leitlinie „Type 2 diabetes in adults Management“ des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) seit 2015 für die Therapie von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes und gastrointestinalen Nebenwirkungen von Metformin die Empfehlung gegeben, eine Therapie mit retardiertem Metformin zu versuchen: „If an adult with type 2 diabetes experiences gastrointestinal side effects with standard-release metformin, consider a trial of modified-release metformin.“

Auch in den „Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care“ der Internationalen Diabetes Federation, IDF, findet sich der Ratschlag, dass die Verwendung von Metformin-Präparaten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung die Verträglichkeit maximieren kann.

Aufgrund der vorgebrachten Argumente halten wir eine Eingruppierung von Siofor XR bzw. Metformin-retard-Arzneimitteln in die Gruppe Metformin, Gruppe 1 in Stufe 1 für nicht gerechtfertigt und bitten um erneute Prüfung. – Wir danken für Ihre Aufmerksamkeit

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Patzelt-Bath. – Ich schaue einmal in die Runde, ob es Fragen seitens der Bänke gibt. Sie haben vorgetragen, was sich an Entwicklungen in der Literatur und auf Kongressen gezeigt hat. Ich bin ein wenig über die Fachinformation gestolpert. Ich finde in der Fachinformation zu Siofor XR, dass in den Post-Marketing-Daten und in kontrollierten Studien die Meldung von Nebenwirkungen bei der

retardierten Metformin-Behandlungsgruppe in Art und Schweregrad ähnlich wie bei den Patienten gewesen sein soll, die mit schnell freisetzendem Metformin behandelt wurden. Zu Behandlungsbeginn sind die bekannten Nebenwirkungen, die Sie auch adressiert haben, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Appetitverlust beobachtet worden. Das heißt, in der eigenen Fachinformation für Ihren Wirkstoff steht, dass es hier vergleichbare Nebenwirkungsprofile gebe. Wie sehen Sie das jetzt im Lichte der von Ihnen vorgetragenen Evidenz?

Sie haben auch auf die Unterschiede in der Konzentration hingewiesen. Hier sehe ich in der Fachinformation, dass die Plasmakonzentrationszeitkurven nach der oralen Einmalgabe von 2000 Milligramm Metformin in Form von Retardtabletten bzw. nach zweimal täglicher Gabe von 1000 Milligramm Metformin in Form von schnellfreisetzenden Tabletten ähnlich seien. So steht es dort.

Des Weiteren wird ausgeführt, dass die intra-individuelle Variabilität der maximalen Plasmakonzentration von retardiertem Metformin mit dem vom schnell freisetzenden Metformin vergleichbar sei. Das macht mich mit Blick auf Ihren Vortrag ein wenig nachdenklich, weil es Ihre Fachinformation ist.

Frau Dr. Patzelt-Bath (Berlin-Chemie): Dem liegen einige Missverständnisse zugrunde. Die Studien, die zur Zulassung durchgeführt werden, die auch mit dem Originator, also mit Glucophage, im Ausland durchgeführt wurden, sind auf Nichtunterlegenheit zum Wirkstoff hinsichtlich der Wirkung gepowert. Das heißt, diese Studien sind nicht auf Nebenwirkungen gepowert. Auch wenn die Nebenwirkungen sehr häufig auftreten, sehen wir, dass sie doch nicht so häufig auftreten wie die Wirkung, die nahezu in 100 Prozent auftritt. Das heißt, die sind dafür nicht gepowert. Gegenstand der Zulassungsunterlagen sind aber im Wesentlichen diese Studien und nicht Studien zum Thema gastrointestinale Verträglichkeit.

Dann ist es so, dass die Häufigkeit, wie sie vorgeschrieben ist, die Standardisierung der Begriffe häufig und sehr häufig so grob ist, dass -- Wenn ich sehr häufig irgendwelche Nebenwirkungen habe, und ich halbiere diese sehr häufige Anzahl, dann sind die immer noch sehr häufig. Obwohl ich 50 Prozent weniger Nebenwirkungen habe, sind sie immer noch in dem Bereich von häufig oder sehr häufig. Deshalb ist es scheinbar kein Unterschied in Bezug auf die Fachinformation.

Das liegt an der Tatsache, dass man normalerweise davon ausgeht, dass Nebenwirkungen nicht sehr häufig auftreten. Wenn man mit Patienten spricht, dann sagen die, dieser Wirkstoff Metformin ist furchtbar. Ihnen geht es nicht sehr gut, wenn sie ihn nehmen. Sie nehmen es aber weiter, weil es ihnen damit zum ersten Mal in ihrem Leben gelingt, gute Blutzuckerwerte zu haben und auch hinsichtlich der Gewichtszunahme nicht mehr so viel an Gewicht zuzunehmen. Ich möchte mich nicht über die Patienten lustig machen, aber ich sage manchmal, die Leute essen weniger, weil ihnen nicht mehr gut ist. Man nimmt das Metformin zum Essen morgens und abends ein. Das ist ein echtes Problem. Nicht jeder Patient lässt das mit sich machen. Deshalb haben wir bei der Therapie relativ hohe Abbruchraten.

Dann ist es so, dass diese gastrointestinale Unverträglichkeit offenbar nicht mit der Plasmakonzentration zusammenhängt, sondern sie hängt offenbar mit der Konzentration des Metformins im Darm direkt zusammen; deshalb auch die Idee der Verteilung der Tagesdosis auf mehrere Gaben oder diese Retardierung. Offensichtlich ist es so, dass einem davon einfach übel wird, wenn man eine größere Menge Metformin im Magen-Darm-Trakt aufnimmt oder im Magen-Darm-Trakt liegen hat, sage ich einmal.

Wenn ich das zum Beispiel durch eine retardierte Gabe etwas verteilen kann -- Wir machen das mit der Matrixtechnologie. Es gibt international noch eine zweite Art der Verzögerung. Dort funktioniert es genauso gut, vielleicht sogar noch besser. Auch dort ist es so, dass der Wirkstoff nach und nach freigegeben wird. Damit habe ich im Magen-Darm-Trakt zunächst mit einem Mal nicht so viel Wirkstoff. Insgesamt wird der Wirkstoff über einen

Transportmechanismus nach und nach ins Blut aufgenommen, der mit der Übelkeit nichts zu tun hat. Das führt dann dazu, dass im Blut eine wie auch immer geartete Blutkonzentration auftritt, die am Ende zur Wirkung von Metformin führt. Wie Metformin wirklich wirkt, weiß im Moment noch keiner. Wir wissen auch, dass das etwas ist, was sich über einige Tage hinzieht, ein Mechanismus, der dann ausgelöst wird. Aber dieser Mechanismus der Wirkung des Metformins hat mit der Übelkeit selber nichts zu tun. Die Übelkeit scheint gastrointestinal mit der Anwesenheit von Metformin im Magen-Darm-Trakt zu tun zu haben.

Nun ist es so, dass, wenn ich ein Medikament habe, das ich nicht gut vertrage – Ich habe gesagt, ein Teil der Patienten nimmt es, obwohl ihnen dauerhaft schlecht ist. Erst einmal ist nicht jeder so leidensfähig und nicht bereit, das zu tun. Deshalb ist es doch eine Menge an Patienten, die das Medikament absetzen.

In der eingangs zitierten UKPDS hat man gesehen, dass Patienten, die Metformin nehmen, seltener Schlaganfälle haben, seltener Herzinfarkte bekommen und auch länger leben. Wenn ich mich richtig erinnere, waren es drei Jahre, die die Patienten durch die Einnahme von Metformin in der Studie länger gelebt haben. Das ist etwas, was wir eigentlich alle möchten, natürlich nicht auf Kosten der Lebensqualität, wenn es einem so schlecht geht. Insofern ist es toll, wenn wir ein Medikament haben, mit dem es den Patienten bessergeht, das sie nehmen können und dass sie es überhaupt nehmen können und nicht auf einen anderen Wirkstoff ausweichen müssen, um den Blutzucker zu senken. So ist es bei Metformin, das bei gleicher HbA1c-Senkung – Es senkt den Blutzucker gleich gut wie andere Wirkstoffe, hat aber gleichzeitig diese krankheitsverhindernde und lebensverlängernde Wirkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patzelt-Bath, für die ergänzenden Erläuterungen. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Es gibt weiterhin keine Frage. Ich sehe Kopfschütteln bei KBV, GKV-SV, Patientenvertretung. Okay. Dann gibt es keine weiteren Fragen. – Wir bedanken uns bei Ihnen, dass Sie Ihre Argumente noch einmal vorgetragen haben. Wir werden das selbstverständlich zu bewerten haben. Damit können wir diese Anhörung schließen. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:20 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1. Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2. Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. Januar 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. Januar 2022 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)

- Metformin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Aktualisierung)
- Miglustat, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)
- Teriparatid, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der G-BA 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 seiner Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der AM-RL Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der AM-RL werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 1. Februar 2022 zugeleitet:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Pro Generika e. V., Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Das Stellungnahmerecht des BVMed ist beschränkt auf Änderungen der AM-RL, die sonstige in die Arzneimittelversorgung nach § 31 SGB V einbezogene Leistungen betreffen, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 3. März 2022

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/BaA (2021-22)

Datum:
1. Februar 2022

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2021-22

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Metformin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.12.2021) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

3. März 2022

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der „Wirkstoffgruppe“.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJ (BAnz AT TT.MM.JJJ V[X]) geändert worden ist, beschlossen:

- I. 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“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 Ärztesgesellschaften 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.



Datenstand: 15.12.2021

Erstellt am: 15.12.2021

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



Datenstand: 15.12.2021

Erstellt am: 15.12.2021

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

Anbietersnummer:	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 cremeweiße, 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 ≥ 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. 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, 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 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 Vergleichen 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 -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 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
Glienicke 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

Weiß bis cremeweiße, 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 Vergleichen 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 -verwertung.
- Verzögerung der intestinalen Glukosereorption.

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).



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
Glienicker 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

Weiß bis cremeweiße, 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. 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, 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 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 Symptomimetika)

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 Vergleichen 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 -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 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 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 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

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

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdoku ment</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [2021-22_Metformin_G1S1]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn (2021-22)

Datum:
16. Juni 2022

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

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

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Juli 2022
um 13:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **1. Juli 2022** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

- Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen. Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de richten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

- Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen