1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siofor® 1000
1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1000 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 780 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, bikonvexe Oblong-Filmtablette mit Snap-tab-Bruchkerbe auf der einen Seite und Bruchrille auf der anderen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.

- Bei Erwachsenen kann Siofor 1000 in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen kann Siofor 1000 in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Im Allgemeinen beträgt die Initialdosis 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, eingenommen während oder nach den Mahlzeiten.

Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus.

Bei Patienten, die hohe Dosierungen von Metforminhydrochlorid erhalten (2.000 bis 3.000 mg am Tag), können zwei Filmtabletten mit 500 mg Metforminhydrochlorid auch durch eine Filmtablette Siofor 1000 ersetzt werden.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3.000 mg Metforminhydrochlorid täglich, verteilt auf 3 getrennte Einnahmen.

Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Metforminhydrochlorid sollte zunächst das bisherige Arzneimittel abgesetzt und danach die Therapie mit Metforminhydrochlorid in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

Kombination mit Insulin

Metforminhydrochlorid und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen. Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg bzw. 850 mg zwei- oder dreimal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Ältere Menschen

Bedingt durch die bei älteren Menschen häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metforminhydrochlorid 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 (aufgeteilt auf 2 – 3 Dosen pro Tag)	Zusätzliche Erwägungen
60 – 89	3.000 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

Monotherapie und Kombination mit Insulin

- Siofor 1000 kann angewendet werden bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen.
- Im Allgemeinen beträgt die Initialdosis 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, eingenommen während oder nach der Mahlzeit.

Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis in Abhängigkeit von den gemessenen Blutzuckerspiegeln angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2.000 mg Metforminhydrochlorid täglich, verteilt auf 2 oder 3 getrennte Einnahmen.

Hinweis zur Teilung der Filmtabletten

Aufgrund der Snap-tab-Form können die Filmtabletten wahlweise, wie andere Tabletten auch, mit zwei Händen oder durch Auflegen mit der größeren Bruchkerbe nach unten auf eine harte, flache Unterlage mit Daumendruck zerteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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).

Diagnose

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.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung

Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die GFR vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2):

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

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).

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

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 intravaskuläre 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 nicht zu Hypoglykämie; allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe oder Glinide) Vorsicht angebracht.
- Metformin kann den Vitamin-B_{12}-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B_{12}-Spiegels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie einen Vitamin-B_{12}-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B_{12}-Mangel (wie z. B. bei Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin-B_{12}-Serumspiegel überwacht werden. Eine regelmäßige Vitamin-B_{12}-Überwachung könnte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B_{12}-Mangel erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für Vitamin-B_{12}-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus muss bestätigt werden, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während einjähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Wirkung von Metformin in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

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

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.

Alkoholkonsum oder alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

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).

Durch die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann es zu Niereninsuffizienz und damit zu einer Akkumulation von Metformin kommen, so dass ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht.

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 betreffenden 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 den Einsatz von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Wenn Patientinnen 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 Foeten zu reduzieren.

Stillzeit

Metformin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Metformin zeigte keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern. Da jedoch nur limitierte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Behandlung 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 oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Behandlung mit Metformin auftreten. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten:	< 1/10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig:

- Abnahme/Mangel an Vitamin B_{12} (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Geschmacksveränderungen

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. Um sie zu verhindern, wird empfohlen, Metformin während der oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Unverträglichkeit ebenfalls mindern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten:

- Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria

Kinder und Jugendliche

In Publikationen und Post-Marketing-Daten sowie in einjährigen kontrollierten klinischen Studien mit einer begrenzten Anzahl von Kindern im Alter zwischen 10 und 16 Jahren wurde über Nebenwirkungen von der gleichen Art und Schwere berichtet wie bei Erwachsenen.

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 Metforminhydrochlorid wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung von Metformin oder Vorhandensein von Begleitrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, Biguanide,
ATC-Code: A10BA02

Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung, sowohl auf die basale als auch auf die postprandiale Hyperglykämie. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und verursacht daher keine Hypoglykämie.

Metformin reduziert die basale Hyperinsulinämie und verringert in Kombination mit Insulin den Insulinbedarf.

Metformin übt seine antihyperglykämische Wirkung über mehrere Mechanismen aus: Metformin reduziert die hepatische Glukoseproduktion.

Metformin erleichtert die periphere Glukoseaufnahme und -verwertung, zum Teil durch Erhöhung der Insulinwirkung.

Metformin verändert den Glukoseumsatz im Darm: Die Aufnahme aus dem Blutkreislauf wird erhöht und die Absorption aus der Nahrung wird verringert.

Zu den zusätzlichen Mechanismen, die dem Darm zugeschrieben werden, gehören eine erhöhte Freisetzung von Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) und eine Abnahme der Gallensäureresorption. Metformin verändert das Darmmikrobiom.

Metformin kann das Lipidprofil bei hyperlipidämischen Personen verbessern.

In klinischen Studien war die Anwendung von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder einem moderaten Gewichtsverlust verbunden.

Metformin ist ein Aktivator der Adenosinmonophosphat-Protein-Kinase (AMPK) und erhöht die Transportkapazität aller Arten von Glukosetransportern in der Zellmembran (GLUTs).

Pharmakodynamische Wirkungen

Beim Menschen besitzt 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. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

In klinischen Studien war die Einnahme von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder mit einer mäßigen Gewichtsabnahme verbunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen.

Bei der Analyse der Resultate für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metforminhydrochlorid behandelt wurden, kam man zu den folgenden Ergebnissen:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metforminhydrochlorid 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: Metforminhydrochlorid 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: Metforminhydrochlorid 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,011) sowie 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: Metforminhydrochlorid 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,01)

Bei Verwendung von Metforminhydrochlorid 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 Metforminhydrochlorid und Insulin eingesetzt, aber der klinische Vorteil dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Zahl von Patienten im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid wird der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Filmtablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50 – 60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt die nicht resorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20 – 30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminresorption nicht linear ist.

Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg Metforminhydrochlorid zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (area under the curve) um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

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.

Kinder und Jugendliche

Einzeldosisstudie: Nach einer einzelnen Dosis von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil wie gesunde Erwachsene.

Mehrfachdosenstudie: Die verfügbaren Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von 2 × täglich 500 mg Metforminhydrochlorid für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Aufnahme (AUC_{0-t}) um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert, im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2 × 500 mg erhielten. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell titriert wird, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose
Povidon K 25
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

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

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 30 Filmtabletten (N1)
Packungen mit 120 Filmtabletten (N2)

Klinikpackungen mit 600 (20 × 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratori Guidotti S.p.A.
Via Livornese, 897
56122 Pisa-La Vettola
Italien

Mitvertrieb durch:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

56823.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig