



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 cremeweiß, 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 ≥ 90 ml/min)

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

- Die Initialtherapie sollte mit einer Tablette Siofor XR 500 mg einmal täglich zum Abendessen begonnen werden. Nach 10 bis 15 Tagen wird eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels empfohlen. Eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.
- 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.

- Wenn der Patient von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Siofor XR umgestellt wird, sollte die Dosis zunächst mit Siofor XR 500 mg eingestellt werden, bevor wie oben erwähnt 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.

Im Allgemeinen beträgt die Initialdosis einmal täglich eine Tablette Siofor XR 500 mg, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

Nach Titration der Dosis kann ein Wechsel auf Siofor XR 1000 mg in Betracht gezogen werden.

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 freisetzenden 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 Lak-



tatazidose 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 kann den Vitamin-B₁₂-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder bei Patienten mit Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie einen Vitamin-B₁₂-Mangel verursachen. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel (wie z. B. bei Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin-B₁₂-Serumspiegel überwacht werden. Eine regelmäßige Vitamin-B₁₂-Überwachung könnte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B₁₂-Mangel erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für Vitamin-B₁₂-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

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

Unkontrollierte Hyperglykämie in der perikonzeptionellen Phase und während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen, Schwangerschaftsverlust, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie und perinatale Mortalität verbunden. Es ist wichtig den Blutzuckerspiegel während der gesamten Schwangerschaft so nahe wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko unerwünschter Hyperglykämie-bedingter Folgen für die Mutter und ihr Kind zu verringern.

Metformin passiert die Plazenta in Konzentrationen, die so hoch sein können wie die mütterlichen Konzentrationen.

Umfangreiche Daten von schwangeren Frauen (mehr als 1000 Geburten) aus einer registerbasierten Kohortenstudie und veröffentlichte Daten (Metaanalysen, klinische Studien und Register) deuten auf kein erhöhtes Risiko kongenitaler Missbildungen oder fetoneonataler Toxizität nach Exposition gegenüber Metformin in der perikonzeptionellen Phase und/oder während der Schwangerschaft hin.



Es gibt begrenzte und nicht eindeutige Evidenz für die Wirkung von Metformin auf den langfristigen Gewichtsverlauf von Kindern, die *in utero* exponiert waren. Metformin scheint die motorische und soziale Entwicklung bis zu einem Alter von 4 Jahren bei Kindern, die eine Exposition während der Schwangerschaft hatten, nicht zu beeinflussen, wenngleich die Daten zu Langzeitergebnissen begrenzt sind.

Wenn es klinisch notwendig ist, kann die Verwendung von Metformin während der Schwangerschaft und in der perikonzeptionellen Phase zusätzlich oder als Alternative zu Insulin in Betracht gezogen werden.

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. Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Siofor XR auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

<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

Häufig:

- Abnahme/Mangel an Vitamin B₁₂ (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Geschmacksveränderung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

- Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metformin wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung von Metformin oder vorhandener Begleitrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und

Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Wirkmechanismus

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit

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

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patienten-



jahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahren, $p = 0,0023$), sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahren, $p = 0,0034$);

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahren gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahren ($p = 0,017$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahren gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahren ($p = 0,011$), und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahren ($p = 0,021$);
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahren, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahren ($p = 0,01$).

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 nicht-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 1000-mg-Retardtablette im nicht-nüchternen Zustand ist die AUC um 77 % erhöht (C_{max} ist um 26 % erhöht und t_{max} ist leicht verlängert um etwa 1 Stunde).

Die mittlere Metformin-Resorption aus der Retardformulierung wird durch die Zusam-

mensetzung der Mahlzeit fast nicht verändert.

Es wird keine Kumulation nach wiederholter Gabe von bis zu 2.000 mg Metformin 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

Keine besonderen Anforderungen.

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/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt