

Siofor® 500, 500 mg Filmtabletten

[Berlin-Chemie AG](#)

- [Medikament](#)
- [Fachinformation](#)
- [Identa](#)

Fachinformation

[Fachinformation](#)

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Siofor® 500/Siofor® 850

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Siofor® 500
500 mg Filmtabletten
Siofor® 850
850 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Siofor 500

Eine Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid
entsprechend 390 mg Metformin.

Siofor 850

Eine Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid
entsprechend 662,9 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Siofor 500

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette.

Siofor 850

Weißer, oblongförmiger Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

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 500/850 in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen kann Siofor 500/850 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

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.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g 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).

Kinder und Jugendliche

Monotherapie und Kombination mit Insulin

- Siofor 500/850 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 g Metforminhydrochlorid täglich, verteilt auf 2 oder 3 getrennte Einnahmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

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

Diagnose

Das Risiko einer möglichen Laktatazidose muss in Betracht gezogen werden, wenn unspezifische Anzeichen wie Muskelkrämpfe in Verbindung mit Verdauungsstörungen (wie abdominelle Schmerzen) und schwere Asthenie auftreten.

Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe, abdominelle Schmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, sollte Metformin abgesetzt und der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Kreatininclearance durchgeführt werden (diese kann auf Basis des Serumkreatininspiegels mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden):

- 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.

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 nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR).

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Das kann zur Akkumulation von Metformin führen, und es

kann sich eine Laktatazidose manifestieren. Metformin muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Eingriffe

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

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.

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

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Alkohol

Eine akute Alkoholintoxikation ist mit einem erhöhten Risiko einer Laktatazidose verbunden, vor allem im Zusammenhang mit:

- Fasten oder Mangelernährung,
- Leberinsuffizienz.

Alkoholkonsum oder alkoholhaltige Arzneimittel sind zu meiden.

Jodhaltige Kontrastmittel

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. Metformin muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung fortgesetzt werden und nur nach Sicherstellungen einer normalen Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

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. Diuretika, vor allem Schleifendiuretika, können aufgrund ihres Potenzials, die Nierenfunktion einzuschränken, das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöhen.

Arzneimittel, die über den organischen Kationentransporter-2 (OCT2) transportiert werden, wie z. B. Ranolazin oder Cimetidin:

Die Plasmaspiegel von Metformin (1000 mg zweimal täglich) erhöhten sich um das 1,4- und 1,8-Fache bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die zweimal täglich 500 mg bzw. 1000 mg Ranolazin einnahmen.

Eine Studie mit sieben gesunden Probanden zeigte, dass 400 mg Cimetidin, zweimal täglich gegeben, die systemische Exposition von Metformin (AUC) um 50 % und die G_{max} um 81 % erhöhten.

Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

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: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

- Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)

- Senkung der Aufnahme von Vitamin B₂ 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:

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 Unterhautzellgewebes

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

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- (1) Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse
- (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -Verwertung
- (3) Hemmung der intestinalen Glucoseresorption

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

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-Filtablette 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 $\mu\text{g/ml}$. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 $\mu\text{g/ml}$. 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 $> 400 \text{ ml/min}$, 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

Einzelstudie:

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 x täglich 500 mg Metforminhydrochlorid für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die systemische Aufnahme (AUC_{0-4}) um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert, im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2 x 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, Genotoxizität, 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

Durchdrückpackung aus transparenter Hart-PVC-Folie, versiegelt mit Aluminiumfolie.

Packungen mit 30 Filmtabletten (N 1) Packungen mit 120 Filmtabletten (N 2)

Klinikpackungen:

Siofor 500: 400 (20 x 20) Filmtabletten

Siofor 850: 240 (4 x 60) 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

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
D-12489 Berlin
Telefon: (030) 67 07-0 (Zentrale)
Telefax: (030)67 07-2120

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Siofor 500

38560.00.00 6165913.01.00

Siofor 850

38561.00.00 6165913.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Siofor 500 (Zul.-Nr. 38560.00.00)

Datum der Erteilung der Zulassung:

07.01.1999

Datum der letzten Zulassungsverlängerung:

03.09.2003

Siofor 500 (Zul.-Nr. 6165913.01.00)

Datum der Erteilung der Zulassung:

01.09.2003

Siofor 850 (Zul.-Nr. 38561.00.00)

Datum der Erteilung der Zulassung:

19.03.1998

Datum der letzten Zulassungsverlängerung:

08.01.2007

Siofor 850 (Zul.-Nr. 6165913.00.00)

Datum der Erteilung der Zulassung:

05.09.2001

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig