



Glimepirid HEXAL® Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Glimepirid HEXAL® 1 mg Tabletten
 Glimepirid HEXAL® 2 mg Tabletten
 Glimepirid HEXAL® 3 mg Tabletten
 Glimepirid HEXAL® 4 mg Tabletten
 Glimepirid HEXAL® 6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glimepirid HEXAL 1 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 1 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 65,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Glimepirid HEXAL 2 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 2 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 130,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Glimepirid HEXAL 3 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 3 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 130,1 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Glimepirid HEXAL 4 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 4 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 261,9 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Glimepirid HEXAL 6 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 6 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 260,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn Tabletten mit geringerer Stärke zur Verfügung stehen, sollten diese stattdessen verwendet werden.

Glimepirid HEXAL 1 mg Tabletten
 Rosafarbene, flache, oblonge Tablette mit Bruchkerbe und Prägung „G|1“ auf einer Seite.

Glimepirid HEXAL 2 mg Tabletten
 Hellgrüne, flache, oblonge Tablette mit Bruchkerbe und Prägung „G|2“ auf einer Seite.

Glimepirid HEXAL 3 mg Tabletten
 Hellgelbe, flache, oblonge Tablette mit Bruchkerbe und Prägung „G|3“ auf einer Seite.

Glimepirid HEXAL 4 mg Tabletten
 Hellblaue, flache, oblonge Tablette mit Bruchkerbe und Prägung „G|4“ auf einer Seite.

Glimepirid HEXAL 6 mg Tabletten
 Weiße oder fast weiße, flache, oblonge Tablette mit Bruchkerbe und Prägung „G|6“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glimepirid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zum Einnehmen.

Die Basis einer erfolgreichen Diabetes-Behandlung sind eine adäquate Diät, regelmäßige körperliche Bewegung sowie regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnwerte. Ein Nichteinhalten der empfohlenen Diät durch den Patienten kann nicht mit Tabletten oder Insulin kompensiert werden.

Die Dosierung richtet sich nach den Ergebnissen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen.

Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Therapie beibehalten werden.

Für unterschiedliche Dosierungsschemata sind entsprechende Stärken verfügbar. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden.

Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag.

Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird. Die Kombinationstherapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Glimepirid HEXAL keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann bei Bedarf eine Begleittherapie mit Insulin eingeleitet werden. Während die Glimepirid-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Insulin mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Die Kombinationstherapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Normalerweise ist eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend. Es wird eine Einnahme unmittelbar vor oder während eines ausreichenden Frühstücks empfohlen bzw. – wenn nicht gefrühstückt wird – unmittelbar vor oder während der ersten größeren Hauptmahlzeit.

Wenn die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, darf dies nicht durch eine Erhöhung der nächsten Dosis korrigiert werden.

Tritt bei einem Patienten, der 1 mg Glimepirid pro Tag erhält, eine Hypoglykämie auf, kann er vermutlich mit Diät allein ausreichend eingestellt werden.

Während der Behandlung kann der Glimepirid-Bedarf sinken, da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer erhöhten Insulin-Empfindlichkeit einhergeht. Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, muss daher rechtzeitig eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Eine Dosisanpassung kann auch notwendig sein, wenn sich das Gewicht des Patienten oder sein Lebensstil ändert oder wenn sich andere Faktoren ändern, die das Risiko einer Hypo- oder Hyperglykämie erhöhen.

Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid HEXAL

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid HEXAL ist grundsätzlich möglich. Bei einem Wechsel auf Glimepirid HEXAL müssen die Stärke und die Halbwertszeit der bisherigen Medikation berücksichtigt werden. In einigen Fällen, insbesondere bei Antidiabetika mit einer längeren Halbwertszeit (z. B. Chlorpropamid), ist eine Auswaschphase von wenigen Tagen ratsam, um das Risiko hypoglykämischer Reaktionen aufgrund des additiven Effekts zu vermindern. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Glimepirid-Dosis schrittweise erhöht werden, wie weiter oben beschrieben.



Glimepirid HEXAL® Tabletten

Wechsel von Insulin auf Glimepirid HEXAL

In den Ausnahmefällen, in denen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin behandelt werden, kann ein Wechsel auf Glimepirid HEXAL angezeigt sein. Der Wechsel muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen: Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine verfügbaren Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Patienten unter 8 Jahren. Für Kinder im Alter von 8 bis 17 Jahren liegen begrenzt Daten zu Glimepirid als Monotherapie vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung in der Pädiatrie sind unzureichend und die Anwendung wird daher in diesen Fällen nicht empfohlen.

Art der Anwendung:

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Glimepirid darf in folgenden Situationen nicht von Patienten verwendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Diabetes mellitus Typ 1
- diabetisches Koma
- Ketoazidose
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glimepirid HEXAL muss unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen oder völlig ausgelassen werden, kann es während der Behandlung mit Glimepirid HEXAL zu einer Hypoglykämie kommen. Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind z. B.: Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und vermindertes Reaktionsvermögen, Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Wahrnehmungs-/Empfindungsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit,

Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Krampfanfälle, Benommenheit und Bewusstseinsverlust bis einschließlich Koma, flache Atmung und Bradykardie.

Zusätzlich können Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation vorhanden sein wie z. B. Schwitzen, feuchtkalte Haut, Angst- und Unruhezustände, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.

Das klinische Bild einer schweren Hypoglykämie kann dem eines Schlaganfalls gleichen.

Die Symptome können durch sofortige Kohlenhydrat- (Zucker-) Aufnahme fast immer rasch beseitigt werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.

Von anderen Sulfonylharnstoffen ist bekannt, dass es trotz zunächst erfolgreicher Gegenmaßnahmen erneut zu Hypoglykämien kommen kann.

Eine schwere oder über einen längeren Zeitraum andauernde Hypoglykämie, die mit den üblichen Zuckergaben nur vorübergehend behoben werden kann, erfordert eine sofortige medizinische Behandlung, gegebenenfalls ist eine Krankenhauseinweisung erforderlich.

Folgende Faktoren können eine Hypoglykämie begünstigen:

- mangelnde Bereitschaft oder (häufiger bei älteren Patienten) Unfähigkeit des Patienten zur Mitarbeit
- Unterernährung, unregelmäßige oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden
- Änderungen der Diät
- Ungleichgewicht zwischen körperlicher Betätigung und Kohlenhydrataufnahme
- Alkoholkonsum, insbesondere in Verbindung mit ausgelassenen Mahlzeiten
- eingeschränkte Nierenfunktion
- schwere Leberfunktionsstörung
- Überdosierung von Glimepirid HEXAL
- bestimmte nicht kompensierte Störungen des endokrinen Systems, die den Kohlenhydratstoffwechsel oder den Gegenregulationsmechanismus einer Hypoglykämie beeinflussen (wie z. B. bei bestimmten Störungen der Schilddrüsenfunktion und bei Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindensuffizienz)
- gleichzeitige Anwendung bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Glimepirid HEXAL erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte. Zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen.

Während der Behandlung mit Glimepirid HEXAL ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbilds (insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahl) erforderlich.

In Belastungssituationen (z. B. nach Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten usw.) kann eine vorübergehende Umstellung auf Insulin indiziert sein.

Zur Anwendung von Glimepirid HEXAL bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-einschränkung oder dialysepflichtigen Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin indiziert.

Die Behandlung von Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel mit Sulfonylharnstoff-Verbindungen kann zu einer hämolytischen Anämie führen. Aufgrund der Zugehörigkeit zu der Klasse der Sulfonylharnstoffe sollte Glimepirid nur mit Vorsicht bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden. Ferner sollte eine Behandlung mit einem nicht sulfonylharnstoffhaltigen Ersatzpräparat in Betracht gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, kann es zu einer unerwünschten Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glimepirid kommen. Aus diesem Grund dürfen andere Arzneimittel nur mit Wissen (bzw. auf Verordnung) des Arztes angewendet werden.

Glimepirid wird über Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Es ist bekannt, dass der Metabolismus von Glimepirid durch gleichzeitige Anwendung von CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin) oder -Inhibitoren (z. B. Fluconazol) beeinflusst wird.

Die Ergebnisse einer publizierten *In-vivo*-Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass die AUC für Glimepirid durch Fluconazol, einen der stärksten CYP2C9-Inhibitoren, ungefähr 2-fach erhöht wird.

Ausgehend von den Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen sind folgende Wechselwirkungen zu nennen.



Glimepirid HEXAL® Tabletten

Eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung, und damit in einigen Fällen eine Hypoglykämie, kann auftreten, wenn z. B. eines der folgenden Arzneimittel eingenommen wird:

- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxymetazolon,
- Insulin und orale Antidiabetika, wie z. B. Metformin,
- Salicylate und p-Aminosalicylsäure,
- Anabolika und männliche Sexualhormone,
- Chloramphenicol, bestimmte lang wirkende Sulfonamide, Tetrazykline, Chinolon-Antibiotika und Clarithromycin,
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ,
- Fenfluramin,
- Disopyramid,
- Fibrate,
- ACE-Hemmer,
- Fluoxetin, MAO-Hemmer,
- Allopurinol, Probenecid, Sulfonpyrazon,
- Sympatholytika,
- Cyclophosphamid, Trofosamid und Ifosfamid,
- Miconazol, Fluconazol,
- Pentoxifyllin (hochdosiert parenteral),
- Tritoqualin.

Zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung und damit zu erhöhten Blutzuckerspiegeln kann es kommen, wenn z. B. eines der folgenden Arzneimittel eingenommen wird:

- Östrogene und Progestagene,
- Saluretika, Thiazid-Diuretika,
- schilddrüsenstimulierende Wirkstoffe, Glucocorticoide,
- Phenothiazinderivate, Chlorpromazin,
- Adrenalin und Sympathomimetika,
- Nikotinsäure (hochdosiert) und Nikotinsäurederivate,
- Laxantien (bei Langzeitanwendung),
- Phenytoin, Diazoxid,
- Glucagon, Barbiturate und Rifampicin,
- Acetazolamid.

H₂-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.

Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können Zeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation abgeschwächt sein oder ganz fehlen.

Alkoholkonsum kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glimepirid in unvorhersehbarer Weise verstärken oder abschwächen.

Glimepirid kann die Wirkungen von Cumarinderivaten entweder verstärken oder abschwächen.

Colesevelam bindet Glimepirid und reduziert so die Resorption von Glimepirid aus dem Gastrointestinaltrakt. Keine Interaktion wurde beobachtet, wenn Glimepirid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde. Daher sollte Glimepirid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Diabetes-bedingte Risiken

Abnormale Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft gehen mit einer erhöhten Inzidenz angeborener Missbildungen und perinataler Sterblichkeit einher. Deshalb muss der Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft zur Vermeidung teratogener Risiken eng überwacht werden. Unter diesen Umständen ist eine Umstellung auf Insulin erforderlich. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, müssen ihren Arzt informieren.

Glimepirid-bedingte Risiken

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität, die wahrscheinlich mit der pharmakologischen Wirkung (Hypoglykämie) von Glimepirid in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Daher darf Glimepirid während der gesamten Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Wenn eine Patientin, die mit Glimepirid behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder wenn bei ihr eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung so schnell wie möglich auf eine Insulintherapie umgestellt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glimepirid in die Muttermilch übergeht. Glimepirid geht in die Milch von Ratten über. Da andere Sulfonylharnstoffe in die Muttermilch übergehen und da das Risiko einer Hypoglykämie bei gestillten Kindern besteht, wird während der Behandlung mit Glimepirid vom Stillen abgeraten.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen des Patienten können infolge einer Hypo- oder Hyperglykämie

oder z. B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Patienten muss geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythropenie, hämolytische Anämie und Panzytopenie. Diese sind in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. *Nicht bekannt:* schwere Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenanzahl von weniger als 10.000/μl und thrombozytopenische Purpura.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leukozytoklastische Vaskulitis, leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich zu lebensbedrohlichen Zuständen mit Atemnot, Blutdruckabfall und manchmal Schock entwickeln können. *Nicht bekannt:* Die Entwicklung von Kreuzallergien gegen Sulfonylharnstoffe, Sulfonamide oder verwandte Substanzen ist möglich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypoglykämie
Diese hypoglykämischen Reaktionen treten in den meisten Fällen sofort auf, können einen schweren Verlauf haben und sind nicht immer leicht zu beheben. Das Auftreten solcher Reaktionen hängt, wie



Glimepirid HEXAL® Tabletten

auch bei anderen blutzuckersenkenden Therapien, von individuellen Faktoren wie Diätgewohnheiten und der Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: vorübergehende Sehstörungen können, insbesondere zu Behandlungsbeginn, aufgrund des veränderten Blutzuckerniveaus auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Geschmacksstörungen

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Druckgefühl, Völlegefühl und Bauchschmerzen, die in seltenen Fällen zu einem Abbruch der Behandlung führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen (z. B. mit Cholestase und Ikterus), Hepatitis und Leberversagen

Nicht bekannt: erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Haarausfall

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria und Photosensibilität

Untersuchungen

Selten: Gewichtszunahme

Sehr selten: Verringerung der Natriumkonzentration im Blut

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

Symptome

Nach einer Überdosierung kann es zu einer Hypoglykämie kommen, die 12 bis 72 Stunden anhalten und nach anfänglicher Besserung erneut auftreten kann. Die Symptome können möglicherweise auch erst nach 24 Stunden auftreten. Im Allgemeinen wird eine stationäre Beobachtung empfohlen. Übelkeit, Erbrechen

und Schmerzen im Oberbauch können auftreten. Die Hypoglykämie kann generell mit neurologischen Symptomen wie Unruhe, Tremor, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Koma und Krämpfen einhergehen.

Therapiemaßnahmen

Die Behandlung besteht in erster Linie aus der Vermeidung der Resorption durch Induzieren von Erbrechen und anschließendem Trinken von Wasser oder Limonade mit Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans). Wenn große Mengen eingenommen wurden, ist eine Magenspülung mit anschließender Verabreichung von Aktivkohle und Natriumsulfat indiziert. Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung in einem Krankenhaus indiziert. Mit der Verabreichung von Glucose sollte so bald wie möglich begonnen werden, sofern erforderlich mit einer intravenösen Bolusinjektion von 50 ml einer 50%igen Lösung und anschließender Infusion einer 10%igen Lösung unter ständiger Überwachung des Blutzuckerspiegels. Die weitere Behandlung sollte entsprechend der Symptome erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Insbesondere bei der Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von Glimepirid HEXAL bei Kleinkindern und Kindern muss die Dosis der Glucoseabgabe sorgfältig überwacht werden, um das Auftreten einer gefährlichen Hyperglykämie zu vermeiden. Der Blutzuckerspiegel ist engmaschig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline: Sulfonylharnstoffe.
ATC-Code: A10BB12

Glimepirid ist ein oral wirksamer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es kann bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus angewendet werden.

Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas.

Wie auch bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einem gesteigerten Ansprechen der Betazellen des Pankreas auf den physiologischen Glucosereiz. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapancreatische Wirkungen zu haben, die auch für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Insulinfreisetzung

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch Schließen der ATP-sensitiven Kaliumkanäle in der Betazellmembran. Das Schließen der Kaliumkanäle führt zu einer Depolarisation der Betazelle und damit – durch Öffnen der Kalziumkanäle – zu einem vermehrten Einstrom von Kalzium in die Zelle.

Das führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.

Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Membranprotein der Betazelle, das mit dem ATP-sensitiven Kaliumkanal in Zusammenhang steht, sich jedoch von der üblichen Sulfonylharnstoff-Bindungsstelle unterscheidet.

Extrapankreatische Aktivität

Extrapankreatische Wirkungen sind z. B. eine Verbesserung der Insulin-Empfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme.

Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glucose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor im Glucoseverbrauch. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glucosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glucoseaufnahme kommt.

Glimepirid erhöht die Aktivität der Glycosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der arzneimittelinduzierten Lipo- und Glycogenese in isolierten Fett- und Muskelzellen im Zusammenhang stehen könnte.

Glimepirid hemmt die hepatische Glucoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-Biphosphat, welches wiederum die Gluconeogenese hemmt.

Allgemeines

Bei gesunden Probanden liegt die kleinste wirksame orale Dosis bei etwa 0,6 mg. Die Wirkung von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Reaktion auf akute körperliche Betätigung, eine Verminderung der Insulinsekretion, bleibt unter Glimepirid erhalten.

Es wurde hinsichtlich der Wirkung kein signifikanter Unterschied festgestellt, gleichgültig ob das Arzneimittel 30 Minuten oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei diabetischen Patienten kann eine gute Stoffwechselein-stellung über 24 Stunden mit einer täglichen Einmaldosis erreicht werden.



Glimepirid HEXAL® Tabletten

Obwohl der Hydroxy-Metabolit von Glimepirid bei gesunden Probanden eine geringe, aber signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkte, trägt dies nur in geringem Maße zur Gesamtwirkung des Wirkstoffs bei.

Kombinationstherapie mit Metformin

Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Stoffwechseleinstellung mit der Maximaldosierung von Metformin allein erzielt wird, wurde in einer Studie eine verbesserte Stoffwechseleinstellung bei der Kombinationstherapie mit Glimepirid, im Vergleich zu Metformin allein, erzielt.

Kombinationstherapie mit Insulin

Es liegen nur begrenzt Daten zur Kombinationstherapie mit Insulin vor. Bei Patienten, bei denen mit der Maximaldosis von Glimepirid allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Begleittherapie mit Insulin begonnen werden. In zwei Studien erzielte die Kombinationsbehandlung die gleiche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung wie mit Insulin allein; jedoch war in der Kombinationstherapie eine geringere durchschnittliche Insulin-Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Eine aktiv kontrollierte klinische Studie (bis zu 8 mg Glimepirid täglich oder bis zu 2.000 mg Metformin täglich) wurde über 24 Wochen an 285 Kindern (8 bis 17 Jahre alt) mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Sowohl Glimepirid als auch Metformin bewirkten eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes vom Behandlungsbeginn (Glimepirid -0,95 (se 0,41); Metformin -1,39 (se 0,40)). Glimepirid erfüllte jedoch nicht die Kriterien für Nicht-Unterlegenheit gegenüber Metformin bezüglich der mittleren Änderung des HbA1c-Werts. Der Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,44 % zugunsten von Metformin. Die obere Grenze (1,05) des 95%-Konfidenzintervalls für die Differenz lag nicht unter der 0,3 %-Grenze für Nicht-Unterlegenheit.

Nach Behandlung mit Glimepirid traten bei Kindern keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf. Es sind keine Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei pädiatrischen Patienten verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Glimepirid nach oraler Verabreichung ist vollständig. Die Aufnahme von Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorption; lediglich die Resorptionsrate wird leicht verringert. Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden

circa 2,5 Stunden nach der oralen Verabreichung erreicht (im Mittel 0,3 µg/ml bei wiederholten Dosen von 4 mg täglich) und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und C_{max} sowie AUC (Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve).

Verteilung

Glimepirid hat ein sehr geringes Verteilungsvolumen (circa 8,8 Liter), das in etwa dem von Albumin entspricht, eine hohe Proteinbindung (> 99 %) und eine geringe Clearance (ca. 48 ml/min).

Bei Tieren geht Glimepirid in die Muttermilch über. Glimepirid ist plazentagängig. In geringem Maße passiert es die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Serumhalbwertszeit, die für die Serumkonzentration bei wiederholten Dosen von Bedeutung ist, beträgt etwa 5 bis 8 Stunden. Nach Einnahme von hohen Dosen wurden geringfügig längere Halbwertszeiten festgestellt.

Nach einer Einmalgabe von radioaktiv markiertem Glimepirid fanden sich 58 % der Radioaktivität im Harn und 35 % in den Faeces wieder. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen. Zwei Metaboliten – die wahrscheinlich aus der Verstoffwechselung in der Leber (vorwiegend Enzym CYP2C9) hervorgehen – wurden sowohl im Harn als auch in den Faeces nachgewiesen: das Hydroxyderivat und das Carboxyderivat. Nach oraler Verabreichung von Glimepirid betragen die terminalen Halbwertszeiten dieser Metabolite 3 bis 6 bzw. 5 bis 6 Stunden.

Der Vergleich einer einzelnen mit wiederholten täglichen Einmaldosen ergab keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und die intraindividuelle Schwankungsbreite war sehr gering. Es kam zu keiner relevanten Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik war bei Männern und Frauen ähnlich, ebenso bei jüngeren und älteren (> 65 Jahre) Patienten. Bei Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance war ein Trend zu einer gesteigerten Glimepirid-Clearance und zu verringerten durchschnittlichen Serumkonzentrationen zu beobachten, wahrscheinlich wegen einer schnelleren Elimination aufgrund einer geringeren Proteinbindung. Die renale Elimination der beiden Metabolite war vermindert. Insgesamt muss bei diesen Patienten von keinem erhöhten Akkumulationsrisiko ausgegangen werden.

Die Pharmakokinetik bei fünf nicht-diabetischen Patienten nach einer Gallengangoperation war ähnlich der bei gesunden Personen.

Kinder und Jugendliche

Eine ernährungskontrollierte Studie, in der die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer 1-mg-Einzeldosis Glimepirid bei 30 pädiatrischen Patienten (4 Kinder im Alter von 10 bis 12 Jahren und 26 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurde, zeigte mittlere $AUC_{(0-last)}$, C_{max} - und $t_{1/2}$ -Werte, die ähnlich den zuvor bereits bei Erwachsenen beobachteten waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beobachteten präklinischen Effekte traten nach Expositionen auf, die ausreichend weit über der maximalen Exposition bei Menschen lagen und eine geringe klinische Bedeutung haben, oder waren Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) des Wirkstoffs. Dieses Ergebnis beruht auf den üblichen pharmakologischen Untersuchungen zur Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Die bei den zuletzt genannten Untersuchungen (die Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität umfassen) beobachteten Nebenwirkungen wurden als Folge der hypoglykämischen Effekte des Wirkstoffs bei Schwangeren und Nachkommen eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon K 25
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Außerdem als Farbstoffe:
Glimepirid HEXAL 1 mg Tabletten
Eisen(III)-oxid (E172)

Glimepirid HEXAL 2 mg Tabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Indigocarmin (E132)

Glimepirid HEXAL 3 mg Tabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)

Glimepirid HEXAL 4 mg Tabletten
Indigocarmin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.



Glimepirid HEXAL® Tabletten

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al-/PVC-Blisterpackung
28, 30, 60, 90, 112, 120, 180, 196 und 200
Tabletten

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die
Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Glimepirid HEXAL 1 mg Tabletten
63817.00.00

Glimepirid HEXAL 2 mg Tabletten
63817.01.00

Glimepirid HEXAL 3 mg Tabletten
63817.02.00

Glimepirid HEXAL 4 mg Tabletten
63817.03.00

Glimepirid HEXAL 6 mg Tabletten
63817.04.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULAS- SUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZU- LASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
13. Dezember 2005

*Datum der letzten Verlängerung der Zu-
lassungen*
13. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig