

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen
AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Jeder ml enthält 0,6 mg Glibenclamid.

AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Jeder ml enthält 6 mg Glibenclamid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 2,8 mg Natrium und 5 mg Benzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.
Weiße, geruchslose Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AMGLIDIA wird angewendet bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung des neonatalen Diabetes mellitus.

Es wurde gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe wie AMGLIDIA bei Patienten mit Mutationen in der genetischen Codierung für den ATP-sensitiven Kaliumkanal der β -Zelle und durch das Chromosom 6q24 bedingtem transientem neonatalem Diabetes mellitus wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit der Glibenclamid-Suspension sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit sehr früh einsetzendem Diabetes mellitus erfahren ist.

Anweisungen zur Verschreibung

Beim Verschreiben und der Anwendung von AMGLIDIA ist Vorsicht geboten, damit Dosierungsfehler vermieden werden, die durch eine Verwechslung von Milligramm (mg) und Milliliter (ml) entstehen können. Es ist zu gewährleisten, dass die richtige Dosis und Stärke kommuniziert und ausgegeben werden.

Dosierung

Um ein Überschreiten der akzeptablen Natriumbenzoat-Tagesdosis zu vermeiden, darf die tägliche AMGLIDIA-Dosis 1 ml/kg/Tag nicht überschreiten. Daher sollte AMGLIDIA 0,6 mg/ml nicht für eine Dosierung von mehr als 0,6 mg/kg/Tag angewendet werden.

Um die Exposition gegenüber Natriumbenzoat zu begrenzen und im Hinblick auf die Art der Anwendung (Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 1 ml und 5 ml) wird die

Anwendung der 0,6mg/ml Stärke von AMGLIDIA für höhere als die nachstehend aufgeführten Dosierungen nicht empfohlen:

Körpergewicht (kg)	Empfohlene maximale Dosierung (ausgedrückt in mg/kg/Tag), bei der die 0,6-mg/ml-Stärke von AMGLIDIA angewendet werden kann
Bis zu 10	0,6
11	0,5
12	0,5
13	0,4
14	0,4
15	0,4
16	0,3
17	0,3
18	0,3
19	0,3
20	0,3

In allen anderen Fällen ist AMGLIDIA 6 mg/ml vorzuziehen.

Therapiebeginn im Rahmen einer stationären Behandlung

Die Behandlung mit AMGLIDIA sollte mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg pro Tag in zwei aufgeteilten Dosen vor dem Füttern (einschließlich Flaschenernährung) eingeleitet werden.

Die Dosis ist täglich um 0,2 mg/kg pro Tag in zwei aufgeteilten Dosen bis zu einer Tagesgesamtdosis von 1 mg/kg zu erhöhen. Mit zunehmender Dosis ist es in der Regel möglich, die Insulindosis zu reduzieren und schließlich Insulin ganz abzusetzen.

Da AMGLIDIA mithilfe einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegeben wird, die in ml graduiert ist, sollte die berechnete Tagesdosis vom Arzt in ml ausgedrückt werden, wobei die anzuwendende Stärke explizit zu nennen ist.

Die Spritze (1 ml oder 5 ml) wird basierend auf dem anzuwendenden Volumen in ml für jede Dosis gemäß der Verordnung des Arztes gewählt. Für Volumina von mehr als 1 ml muss die 5-ml-Spritze verwendet werden.

Es ist das Volumen zu verwenden, das dem berechneten Volumen am nächsten kommt.

Die Patienten sollten von ihrem behandelnden Arzt während der Titrationsphase engmaschig überwacht werden.

Tag 0	Aufnahme des Patienten. Regelmäßige Überwachung des Blutzuckers Erfassung des aktuellen Insulinspiegels am Abend (basal und/oder Bolus).	
Tag 1	Keine Nahrungs- oder Insulinzufuhr; es darf nur Wasser gegeben werden. 8 Uhr morgens: HbA1c-Basiswert erfassen sowie Nüchtern-glucose- und C-Peptid-Messung durchführen. Anschließend Gabe von Frühstück, Bolusinsulin und der ersten Dosis Glibenclamid 0,1 mg/kg. Messung der Glucose vor den Mahlzeiten und täglich vor dem Zubettgehen fortsetzen. Bolusinsulin zu den Mahlzeiten nach Bedarf geben. Abendliche Glibenclamid-Dosis (0,1 mg/kg) geben, es sei denn, der Glucosewert im Kapillarblut beträgt < 7 mmol/l. Basalinsulin und/oder Bolusinsulin wie gewohnt abends geben.	
Tag 2	Basalinsulin auslassen und für den Zeitraum des Umstellungsprozesses absetzen. Bei Verwendung einer Insulinpumpe die Basalrate der Insulinpumpe um 50 % reduzieren und gemäß den Messungen der Glucose im Kapillarblut weiter verringern. Während des gesamten Umstellungszeitraums Bolusinsulin oder Insulinpumpen-Boli nach Bedarf mit den Mahlzeiten geben, um eine gute glykämische Kontrolle aufrechtzuerhalten.	
	<i>Glucose im Kapillarblut*</i>	<i>Glibenclamid-Suspension und Insulindosis</i>
	> 7 mmol/l	0,2 mg/kg zum Frühstück und Abendessen (Gesamtdosis 0,4 mg/kg pro Tag)
Tag 3	< 7 mmol/l	0,1 mg/kg (Gesamtdosis 0,2 mg pro kg pro Tag) Insulindosis vor den Mahlzeiten um 50 % reduzieren.
	> 7 mmol/l	0,3 mg/kg Glibenclamid zum Frühstück und Abendessen (Gesamtdosis 0,6 mg/kg pro Tag)
Tag 4	< 7 mmol/l	0,2 mg/kg Glibenclamid (Gesamtdosis 0,4 mg/kg pro Tag) Insulindosis vor den Mahlzeiten um 50 % reduzieren.
	> 7 mmol/l	0,4 mg/kg Glibenclamid zum Frühstück und Abendessen (Gesamtdosis 0,8 mg/kg pro Tag)
Tag 5	< 7 mmol/l	0,3 mg/kg Glibenclamid zum Frühstück und Abendessen (Gesamtdosis 0,6 mg/kg pro Tag) Insulindosis vor den Mahlzeiten um 50 % reduzieren.
	> 7 mmol/l	0,5 mg/kg Glibenclamid zum Frühstück und Abendessen (Gesamtdosis 1 mg/kg pro Tag)
	< 7 mmol/l	0,4 mg/kg Glibenclamid zum Frühstück und Abendessen (Gesamtdosis 0,8 mg/kg pro Tag) Insulindosis vor den Mahlzeiten um 50 % reduzieren.

* Die Glucosewerte vor dem Frühstück können sehr langsam fallen, während Glucosewerte vor dem Mittag- oder Abendessen schneller abfallen und in der Regel ein besserer Marker für das Ansprechen auf die Glibenclamid-Suspension sind.

Erhalten Sie ab Tag 6 die Dosis mindestens 4 Wochen lang bei 1 mg/kg Glibenclamid pro Tag aufrecht. Dies kann ambulant erfolgen.

Dosen von bis zu 2,8 mg/kg/Tag wurden laut der Literatur erfolgreich ohne Nebenwirkungen gegeben. Bei einem teilweisen Ansprechen bei niedrigeren Dosen (erkennbar anhand eines niedrigeren Insulinbedarfs) kann in ausgewählten Fällen versucht werden, die Dosis weiter auf maximal 2,8 mg/kg/Tag zu erhöhen.

Patienten können entlassen werden, wenn sie keine Insulinbehandlung mehr benötigen, wenn der Zustand mit einer Kombination aus Glibenclamid und Insulin stabil ist oder wenn mit Insulin allein ein stabiler Zustand erreicht wird.

Der Glucosespiegel der Patienten im Kapillarblut sollte weiterhin viermal täglich sowie beim Zubettgehen kontrolliert werden, da der Insulinbedarf weiter fallen kann; alternativ muss unter Umständen die Dosis der Glibenclamid-Suspension reduziert werden.

Dosisanpassungen

Der Blutglucosespiegel fällt in vielen Fällen ab, obwohl der Patient mit einer gleichbleibenden Dosis der Glibenclamid-Suspension behandelt wird.

Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, sollte daher in Erwägung gezogen werden, die AMGLIDIA-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Eine Reduzierung der Dosis der Glibenclamid-Suspension ist vom behandelnden Arzt in Erwägung zu ziehen und definitiv vorzunehmen, wenn die Glucosewerte unter 4 mmol/l (72 mg/dl) sinken.

Eine Änderung der Dosis sollte außerdem immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn:

- sich das Gewicht des Patienten verändert,
 - sich der Lebensstil des Patienten (körperliche Aktivität) ändert,
 - andere Faktoren auftreten (Fieberepisoden, Gastroenteritis),
- wodurch sich die Anfälligkeit für Hypo- oder Hyperglykämie erhöht.

Einleitung der Behandlung als ambulanter Patient

Die AMGLIDIA-Dosis sollte wöchentlich um 0,2 mg/kg pro Tag in zwei aufgeteilten Dosen bis zu einer Tagesgesamtdosis von 1 mg/kg erhöht werden. Mit zunehmender Dosis ist es in der Regel möglich, die Insulindosis zu reduzieren und schließlich Insulin ganz abzusetzen.

	Glucosewerte im Kapillarblut vor den Mahlzeiten	Glibenclamid-Tagesdosis	Insulinbehandlung
Woche 1	> 7 mmol/l	0,2 mg/kg	Keine Veränderung. Je nach Bedarf.
	< 7 mmol/l	-	Je nach Bedarf.
Woche 2	> 7 mmol/l	0,4 mg/kg	Insulinreduzierung*.
	< 7 mmol/l	0,2 mg/kg	Insulin reduzieren. Wenn der Blutglucosewert nach dem Reduzieren des Insulins ansteigt, Glibenclamid auf 0,4 mg/kg erhöhen.
Woche 3	> 7 mmol/l	0,6 mg/kg	Insulinreduzierung fortführen*.
	< 7 mmol/l	0,4 mg/kg	Insulin reduzieren. Wenn der Blutglucosewert nach der Insulinreduzierung ansteigt, Glibenclamid auf 0,6 mg/kg erhöhen.
Woche 4	> 7 mmol/l	0,8 mg/kg	Abgesetzt.
	< 7 mmol/l	0,6 mg/kg	Insulin reduzieren. Wenn der Blutglucosewert nach der Insulinreduzierung ansteigt, Glibenclamid auf 0,8 mg/kg erhöhen.

* Bei der Insulinreduzierung sollte der Glucosewert vor den Mahlzeiten herangezogen werden.

Gehen Sie in Woche 5 wie folgt vor:

- Wenn Insulin abgesetzt wird, beträgt die Glibenclamid-Tagesdosis 0,8 mg/kg.
- Wenn die Behandlung mit Insulin fortgeführt wird, beträgt die Glibenclamid-Tagesdosis 1 mg/kg.

Wenn am Ende dieser 5- bis 6-wöchigen Phase keine Anzeichen für ein Ansprechen mit Insulindosen vorliegen, die den zu Beginn angewendeten ähnlich sind, wird empfohlen, eine Woche lang 2 mg pro kg pro Tag zu anzuwenden. (In seltenen Fällen hat es 4 Monate gedauert, um eine vollständige Entwöhnung von Insulin zu erzielen).

Wenn bei dieser Dosis von 2 mg pro kg pro Tag eine eindeutige Reduzierung des Insulinbedarfs erreicht wurde (Reduzierung des Insulins auf mindestens 60 % der Dosis vor Anwendung von Glibenclamid), dann ist es gerechtfertigt, in ausgewählten Fällen eine höhere Glibenclamid-Dosis über einen längeren Zeitraum hinweg anzuwenden.

Langfristiges Behandlungsmanagement

Bei den Patienten können gelegentlich sehr hohe Glucosewerte auftreten, d. h. > 20 mmol/l (> 360 mg/dl); in manchen Fällen scheinen diese hohen Glucosewerte mit der normalen Glibenclamid-Dosis zurückzugehen. Jedoch ist in allen Fällen eine engmaschige Überwachung des Blutglucosespiegels erforderlich (siehe auch die Empfehlungen unter dem Abschnitt „Auslassen von Dosen“ weiter unten), und es sind geeignete Maßnahmen zu treffen, um einen normalen Blutzuckerspiegel wiederherzustellen (z. B. Gabe einer dritten täglichen Glibenclamid-Dosis oder von Insulin).

Wenn der Patient Glucosewerte von unter 4 mmol/l (72 mg/dl) aufweist, kann die Dosis der Glibenclamid-Suspension reduziert werden.

Wenn keine Besserung zu beobachten ist (unveränderte Insulindosis, ähnliche Blutzuckerkontrolle und keine Verbesserung der Neurologie), ist Glibenclamid abzusetzen.

Umstellung von Patienten mit neonatalem Diabetes mellitus von der off-label Anwendung von Glibenclamid-Tabletten auf Glibenclamid-Suspension

Die verschreibenden Ärzte sollten berücksichtigen, dass die Dosisanpassung davon abhängig ist, ob vor der Glibenclamid-Suspension mikronisierte oder nichtmikronisierte Glibenclamid-Tabletten angewendet wurden.

Die Bioverfügbarkeit der Formulierung der Glibenclamid-Suspension ist höher als bei nichtmikronisierten zerstoßenen Glibenclamid-Tabletten. Die Bioverfügbarkeit ist nachweislich höher als bei alleiniger Anwendung des (nichtmikronisierten) Glibenclamid-Referenzarzneimittels. Pharmakokinetische Daten aus einem direkten Vergleich nach der Anwendung der Suspension und mikronisierter Tabletten sind nicht verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn das Kind daher eine stabile Dosis zerstoßener oder ganzer nichtmikronisierter Glibenclamid-Tabletten erhält, sollte die Anfangsdosis der Glibenclamid-Suspension bei der Formulierung mit 0,6 mg/ml um 18 % bzw. bei der Formulierung mit 6 mg/ml um 12 % reduziert werden, wobei die Häufigkeit der Einnahme pro Tag gleich bleibt. Für Kinder, die mit mikronisierten Glibenclamid-Tabletten vorbehandelt wurden, kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da dies nicht untersucht wurde.

Möglicherweise ist es notwendig, die Dosis der AMGLIDIA Suspension zum Einnehmen bei Patienten anzupassen, bei denen Infektionen, Traumata oder Schock auftreten bzw. die eine Narkose erhalten:

- Bei größeren operativen Eingriffen sollte die Behandlung mit der AMGLIDIA-Suspension zum Einnehmen durch eine Insulintherapie ersetzt werden;
- Bei einer Funktionsstörung der Leber oder der Nieren ist unter Umständen eine Reduzierung der Dosis erforderlich;
- In außergewöhnlichen Belastungssituationen (z. B. Trauma, operativer Eingriff, febrile Infekte) kann sich die Regulierung der Blutglucose verschlechtern, und unter Umständen ist eine vorübergehende Umstellung auf Insulin notwendig, um eine gute metabolische Kontrolle aufrechtzuerhalten.

Auslassen von Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, besteht das Risiko einer Hyperglykämie. **Der Blutglucosespiegel muss unverzüglich überprüft und AMGLIDIA baldmöglichst eingenommen werden.** Wenn der

Blutglucosespiegel 16,5 mmol/l überschreitet, muss außerdem überprüft werden, ob eine Ketonurie oder Ketonämie vorliegt. Wenn Ketonkörper vorliegen, muss rasch eine Insulininjektion gegeben werden, um das metabolische Gleichgewicht wiederherzustellen. Anschließend ist der behandelnde Facharzt zu kontaktieren.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen, und die Dosierungsmengen sind strengstens einzuhalten, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Informationen zu schwerer Nierenfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.3.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen, und die Dosierungsmengen sind strengstens einzuhalten, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Informationen zu schwerer Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.3.

Erwachsene und ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Glibenclamid-Suspension zum Einnehmen bei älteren Patienten ist nicht erwiesen, da das Arzneimittel bei Kindern angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

AMGLIDIA ist bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern anzuwenden.

Für Jugendliche sind Glibenclamid-Tabletten geeigneter und einfacher zu handhaben.

Risikopatienten

Bei unterernährten Patienten oder bei Patienten, deren allgemeiner Gesundheitszustand sich merklich verändert hat oder Patienten mit unregelmäßiger Kalorienzufuhr sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit der niedrigsten Dosis begonnen werden, und die Dosierungsmengen sind strengstens einzuhalten, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Flasche muss vor der Anwendung nicht geschüttelt werden.

Das Arzneimittel wird oral als gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen mithilfe einer graduierten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen angewendet. Es wird direkt in den Mund des Kindes gegeben.

Da keine Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Glibenclamid und Milch durchgeführt wurden und trotz der Tatsache, dass Nahrung keine Auswirkungen auf die Resorption von Glibenclamid hat, wird empfohlen, die Suspension 15 Minuten vor der Fütterung des Kindes mit Milch zu geben.

Es sollte ausschließlich die im Umkarton enthaltene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Je nach dem oral anzuwendenden Volumen gibt es zwei Arten von Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, die bis zu 1 ml bzw. bis zu 5 ml graduiert sind. Jede Spritze gehört zu einer bestimmten Darreichungsform. Die geeignete Spritze (1 ml bzw. 5 ml), die in einer bestimmten AMGLIDIA-Darreichungsform enthalten ist, wird vom Arzt basierend auf dem für jede Dosis anzuwendenden Volumen verschrieben.

Die beiden Spritzen, die jeweils in zwei verschiedenen Darreichungsformen für jede Stärke enthalten sind, sind klar unterscheidbar: Die 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist dünn und klein; die 5-ml-Spritze ist dick und lang.

Die anzuwendende Dosis wird erhalten, indem der Kolben bis zur Skalenmarkierung zurückgezogen wird, die der für das jeweilige Kind bestimmten Dosis entspricht. Diese Dosis kann bei Bedarf nach 6 Stunden erneut gegeben werden, wobei 4 Dosen pro Tag grundsätzlich nicht überschritten werden dürfen.

Eine Anwendung mit einer Ernährungssonde sollte vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf in den folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten mit Ketoazidose ist die kontinuierliche intravenöse Insulininjektion und intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung nach wie vor die bevorzugte Behandlungsmethode;
- bei Patienten mit Porphyrie;
- bei Patienten, die Bosentan einnehmen (siehe Abschnitt 4.5);
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung;
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Berechnung der Dosis ist besondere Vorsicht geboten. Vor jeder Anwendung sollte sichergestellt werden, dass die richtige Stärke und Spritze verwendet werden.

AMGLIDIA sollte nicht bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 1 mit Anzeichen für eine autoimmune Zerstörung der Betazellen angewendet werden.

Patienten mit G6PD-Enzym-Mangel

Bei Patienten mit G6PD-Enzym-Mangel wurde im Zusammenhang mit Glibenclamid über Fälle akuter hämolytischer Anämie berichtet. Es sollte diesen Patienten daher nicht verschrieben werden, und, falls verfügbar, wird die Anwendung einer alternativen Behandlung dringend empfohlen. Wenn es keine Alternative gibt, müssen bei der Entscheidung für jeden Patienten das Hämolyserisiko und der von der Behandlung zu erwartende potenzielle Nutzen berücksichtigt werden. Wenn es notwendig ist, dieses Arzneimittel zu verschreiben, muss eine Untersuchung auf das Auftreten einer etwaigen Hämolyse erfolgen.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann unter der Behandlung mit blutzuckersenkenden Sulfonamiden auftreten. Diese kann schwerwiegend ausfallen und sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. In diesem Fall ist unter Umständen ein Krankenhausaufenthalt notwendig, und unter Umständen muss über mehrere Tage hinweg Zucker gegeben werden.

Durchfall, Übelkeit und Erbrechen

Bei manchen Patienten kann anfänglich Durchfall auftreten, wenn die Dosis der Glibenclamid-Suspension erhöht wird; dieser klingt jedoch ab, wenn die Dosis aufrechterhalten wird.

Wenn Übelkeit auftritt, kommt es in der Regel nicht zu einer Störung der Blutzuckereinstellung, und die Behandlung mit Insulin muss nicht eingeleitet werden, bis der Patient die Glibenclamid-Suspension einnehmen kann.

Bei starkem Erbrechen sollte jedoch ein schnell wirkendes Insulin angewendet werden, um den Patienten zu behandeln, bis er nicht mehr erbrechen muss.

Bei leichtem Erbrechen sollte ein Antiemetikum gegeben werden, und die Behandlung mit AMGLIDIA kann fortgesetzt werden.

Biologische Analysen:

Die Blutglucose sollte während der Behandlung mit Glibenclamid regelmäßig überwacht werden. Wenn der Blutglucosespiegel 16,5 mmol/l überschreitet, muss außerdem überprüft werden, ob eine Ketonurie oder Ketonämie vorliegt. Wenn Ketonkörper vorliegen, muss rasch eine Insulininjektion gegeben werden, um das metabolische Gleichgewicht wiederherzustellen.

Der Spiegel des glykosylierten Hämoglobins sollte alle drei Monate gemessen werden, um das metabolische Gleichgewicht des Kindes zu beurteilen.

Nierenfunktionsstörung:

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden, da ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko besteht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung:

Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden, da ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko besteht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2,8 mg Natrium pro ml Suspension zum Einnehmen, entsprechend 0,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Ernährung einhalten müssen, zu berücksichtigen.

Benzoessäure und Benzoate (Natriumbenzoat)

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzoat pro ml der Suspension zum Einnehmen. Eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blut nach Verdrängung von Albumin kann einen Neugeborenenikterus verstärken und zu einem Kernikterus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die beiden Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen (0,6 mg/ml und 6 mg/ml) wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Hypoglykämie kann auftreten, wenn andere Arzneimittel eingenommen werden. Arzneimittel mit hoher Proteinbindung, welche außerdem die blutzuckersenkende Wirkung von Glibenclamid aufgrund einer Verdrängung von Glibenclamid von Plasmaproteinen verstärken können, sind z. B. orale Antikoagulanzen, Phenytoin, Salicylate und andere nichtsteroidale Entzündungshemmer. Bei Einnahme anderer Arzneimittel kann hingegen eine Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung eintreten, was wiederum zu höheren Blutglucosespiegeln führt. Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie z. B. Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation reduziert oder abwesend sein. Die Symptome einer Hypoglykämie können außerdem leichter ausfallen oder abwesend sein, wenn sich eine Hypoglykämie allmählich entwickelt oder wenn eine autonome Neuropathie vorliegt.

In sehr seltenen Fällen kann eine Unverträglichkeit gegenüber Alkohol auftreten. Sowohl bei akuter als auch bei chronischer Aufnahme von Alkohol oder bei exzessiver Aufnahme von Alkohol durch Personen, die nur gelegentlich trinken, kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glibenclamid abgeschwächt oder aber deutlich verstärkt werden, indem seine metabolische Inaktivierung verzögert wird. Disulfiram-ähnliche Reaktionen sind in sehr seltenen Fällen nach der gleichzeitigen Anwendung von Alkohol und Glibenclamid aufgetreten.

Glibenclamid kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin und möglicherweise seine Toxizität erhöhen. Daher wird eine Überwachung und Anpassung der Ciclosporin-Dosis empfohlen, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden.

Colesevelam bindet an Glibenclamid und reduziert die Resorption von Glibenclamid aus dem Gastrointestinaltrakt. Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Glibenclamid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde. Daher sollte Glibenclamid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam gegeben werden.

In der nachstehenden Tabelle ist eine Zusammenfassung der oben aufgeführten Wechselwirkungen sowie weiterer Wechselwirkungen enthalten.

Wirkstoff	Effekt der Wechselwirkung	Potenzielles Risiko
ACE-Inhibitoren	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Acetazolamid	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Adrenalin (Epinephrin) und andere Sympathomimetika	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Alkohol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glibenclamid oder gefährliche Verstärkung der Wirkung durch Verzögerung seiner metabolischen Inaktivierung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Anabole Steroide und männliche Geschlechtshormone	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Barbiturate	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Betablocker	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Biguanide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Bosentan	Erhöhung der Leberenzyme	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Calciumkanalblocker	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Chloramphenicol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie

Wirkstoff	Effekt der Wechselwirkung	Potenzielles Risiko
Ciclosporin	Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin	Erhöhte Toxizität von Ciclosporin
Cimetidin	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Clarithromycin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Clonidin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Colesevelam	Reduzierung der Resorption von Glibenclamid aus dem Gastrointestinaltrakt	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Kortikosteroide	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Cumarin-Derivate	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung von Cumarin-Derivaten	Gabe einer falschen Dosierung von Cumarin-Derivaten
Cyclophosphamide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Diazoxid	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Disopyramid	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Diuretika	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Fenfluramin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Fenyramidol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Fibrate	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Fluoxetin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Glucagon	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Guanethidin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
H2-Rezeptorantagonisten	Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Heparin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Ifosfamid	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie

Wirkstoff	Effekt der Wechselwirkung	Potenzielles Risiko
Insulin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Isoniazid	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Hohe Dosen von Abführmitteln	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Lang wirkende Sulfonamide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
MAO-Inhibitoren	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Miconazol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Nikotinsäure (in hohen Dosen)	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Östrogene	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Andere orale Antidiabetika	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Pentoxifyllin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Oxyphenbutazon	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Phenothiazin-Derivate	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Phenytoin	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Phosphamide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Probenecid	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Progestogene	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Chinolon-Antibiotika	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Reserpin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Rifampicin	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Schilddrüsenhormone	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Salicylate	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Sulfamethoxazol mit Trimethoprim (Cotrimoxazol)	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Tetracyclinverbindungen	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Tritoqualin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Allgemeine Aspekte

AMGLIDIA wird angewendet bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung des neonatalen Diabetes mellitus.

Gebärfähige Frauen/Verhütung

Gebärfähige Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten von Glibenclamid zum Einnehmen auf Insulin umgestellt werden. Glibenclamid sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Schwangerschaft

Basierend auf einer begrenzten Menge an veröffentlichten Daten scheint die Anwendung von Glibenclamid während des 1. Trimenons nicht zu vermehrtem Auftreten angeborener Fehlbildungen zu führen. Im Hinblick auf das 2. und 3. Trimenon wurden in den veröffentlichten Daten keine fetotoxischen Wirkungen festgestellt.

Tierexperimentelle Studien legen kein teratogenes Potenzial nahe.

Glibenclamid ist hauptsächlich in geringen Mengen plazentagängig, die Übertragung ist jedoch zwischen den Patienten sehr unterschiedlich.

Bei Schwangeren wird Insulin zur Blutzuckerkontrolle empfohlen.

Stillzeit

Veröffentlichte Daten zu 11 mit Glibenclamid behandelten Müttern legen nahe, dass Glibenclamid nicht in die Muttermilch übergeht, und es wurde über keine Hypoglykämie bei den gestillten Neugeborenen berichtet. Es scheint möglich, während der Behandlung mit Glibenclamid zu stillen, jedoch ist als Sicherheitsvorkehrung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels des vollständig gestillten Säuglings ratsam.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor.

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

AMGLIDIA kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Glibenclamid das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen kann. Dies ist für die Zielpopulation möglicherweise nicht relevant. Eine verminderte Aufmerksamkeit kann jedoch auch bei der Teilnahme am Straßenverkehr von Belang sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypoglykämie, vorübergehender Durchfall und Abdominalschmerzen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4). Insgesamt entspricht das Sicherheitsprofil von Glibenclamid dem Sicherheitsprofil anderer Sulfonylharnstoffe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Glibenclamid (Suspension zum Einnehmen oder zerstoßene Tabletten) bei Kindern im Rahmen einer Behandlung von neonatalem Diabetes mellitus aufgetreten sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Vorübergehender Durchfall Abdominalschmerzen Erbrechen Dyspepsie	Verfärbung der Zähne
Untersuchungen	Vorübergehend erhöhte Transaminasen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Studie (Neogli-Studie) beobachtet. Dies war eine an einem Prüfzentrum durchgeführte prospektive, offene, nicht randomisierte Phase-II-Studie. Nach der Aufnahme setzten die Patienten die Einnahme ihrer gewohnten Dosen der Glibenclamid-Tabletten 1 Monat lang fort. Zehn Patienten wurden auf Glibenclamid-Suspension zum Einnehmen umgestellt, und die Behandlung mit der Suspension zum Einnehmen wurde 3 Monate lang fortgesetzt.

Hypoglykämie

Es wurden zwei Fälle von schwerer Hypoglykämie beobachtet, die als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurden. Es wurden Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung eingeleitet, woraufhin die Hypoglykämie behoben werden konnte.

Vorübergehender Durchfall, Erbrechen und Abdominalschmerzen und Dyspepsie

Bei zwei Kindern traten Abdominalschmerzen auf (einmal mit vorübergehendem Durchfall und Erbrechen im Rahmen derselben Episode), die als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurden. Es wurden Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung eingeleitet; das Arzneimittel wurde weiter gegeben. Die abdominalen Schmerzen klangen in beiden Fällen ab.

Ein Kind litt an Dyspepsie, was als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurde. Es wurden Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung getroffen; die Dyspepsie klang daraufhin ab.

Neutropenie und vorübergehend erhöhte Transaminasen

Ein Kind hatte punktuell eine geringe Anzahl an Leukozyten, der Wert war jedoch nahe dem Normalbereich angesiedelt (Neutrophile $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, bei einer unteren Normgrenze von $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$). Beim selben Kind waren vorübergehend die Mindestwerte für Aspartat-Aminotransferase auf 73 IU/l und Alanin-Aminotransferase auf 42 IU/l erhöht (Normalbereich unter 60 bzw. 40). Diese Erhöhungen klangen anschließend ab.

Darüber hinaus sind die im Rahmen der Anwendung bei Erwachsenen festgestellten Nebenwirkungen aufgrund der geringen Daten zu Kindern relevant. Nebenwirkungen, die nicht bereits oben erwähnt sind und auch bei Kindern auftreten könnten, sind nachstehend aufgeführt.

Augenerkrankungen

Vorübergehende Sehstörungen (verschwommenes Sehen oder Akkommodationsstörung), insbesondere zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung, mit oder ohne Schwankung des Blutzuckerspiegels.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In einzelnen Fällen kann eine Photosensitivität auftreten.

Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, allergische Hautreaktion. Blasiger Ausschlag, exfoliative Dermatitis und Erythema multiforme wurden bei Erwachsenen gelegentlich berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktion einschließlich Dyspnoe, Hypotonie und Schock.

Erkrankungen des Blutes

Bluterkrankungen sind nach Absetzen der Behandlung in der Regel reversibel.

Hypereosinophilie, Leukopenie, leichte oder schwere Thrombozytopenie, die zu Purpura führen kann. Seltene Fälle von Agranulozytose, hämolytischer Anämie, Knochenmarkaplasie und Panzytopenie

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Sulfonamiden kann zu Hypoglykämie führen.

Die Symptome einer mittelschweren Hypoglykämie ohne Bewusstseinsverlust oder neurologische Anzeichen müssen durch die Einnahme von Zucker, Anpassung der Dosis und/oder Umstellung der Ernährung vollständig behoben werden. Die engmaschige Überwachung des Blutglucosespiegels durch die Familie des Patienten muss fortgeführt werden, bis die Familie und der Arzt, falls er kontaktiert werden musste, sich sicher sind, dass der Patient außer Gefahr ist.

Schwere hypoglykämische Reaktionen mit Koma, Krampfanfällen oder anderen neurologischen Störungen sind möglich und stellen medizinische Notfälle dar, die eine unverzügliche medizinische Behandlung erfordern, sobald die Ursache diagnostiziert wurde oder vermutet wird; anschließend muss umgehend eine Krankenhauseinweisung des Patienten erfolgen.

Wenn ein hypoglykämisches Koma diagnostiziert oder vermutet wird, sollte der Patient umgehend eine intravenöse Injektion einer konzentrierten Glucoselösung (0,5 g/kg Körpergewicht als 30%ige Glucoselösung) erhalten. Anschließend muss eine kontinuierliche Infusion einer verdünnten Glucoselösung (10 %) in der Rate erfolgen, die zur Aufrechterhaltung eines Blutglucosespiegels von über 100 mg/dl (100 mg/dl = 5,5 mmol/l) notwendig ist. Die Patienten sind mindestens 48 Stunden lang engmaschig zu überwachen; je nach dem Zustand des Patienten zu diesem Zeitpunkt entscheidet der Arzt, ob eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist.

Die Plasma-Clearance von Glibenclamid kann bei Patienten mit Lebererkrankungen verlangsamt sein. Aufgrund der starken Bindung von Glibenclamid an Proteine hat eine Dialyse für die Patienten keinen Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Sulfonylharnstoffe, ATC-Code: A10BB01

Wirkmechanismus

Sulfonylharnstoffe wirken auf die Betazellen der Bauchspeicheldrüse, indem sie die ATP-sensitiven Kaliumkanäle hemmen.

Zu den für diese Wirkung vorgeschlagenen Wirkmechanismen zählt eine Anregung der Insulinfreisetzung durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse.

Als minimale Wirkkonzentration für den Effekt gilt ein Wert von 30 ng/ml bis 50 ng/ml Glibenclamid.

Pharmakodynamische Wirkungen

Glibenclamid, ein Sulfonylharnstoff der zweiten Generation mit kurzer Halbwertszeit, ist ein Antidiabetikum, das den Blutglucosespiegel mittels Anregung der Insulinfreisetzung durch die Bauchspeicheldrüse senkt; diese Wirkung hängt vom Vorhandensein aktiver Betazellen oder durch Glibenclamid aktivierter Betazellen in den Pankreasinseln in bestimmten Fällen von neonatalem Diabetes ab.

Die Anregung der Insulinsekretion durch Glibenclamid als Reaktion auf eine Mahlzeit hat eine wichtige Bedeutung. Die Gabe von Glibenclamid an einen Diabetiker verbessert die postprandiale insulinotrope Reaktion. Die postprandialen Reaktionen, die zur Sekretion von Insulin und C-Peptid führen, sind auch nach mindestens 6-monatiger Behandlung und, bei durch Störungen der Kaliumkanäle bedingtem neonatalem Diabetes mellitus, sogar über viele Jahre noch verstärkt.

Es wurde gezeigt, dass Glibenclamid bei Patienten mit Mutationen in der genetischen Codierung für den ATP-sensitiven Kaliumkanal der β -Zelle und durch das Chromosom 6q24 bedingtem transientem neonatalem Diabetes mellitus wirksam ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei durch eine Störung der Kaliumkanäle bedingtem neonatalem Diabetes mellitus wird durch veröffentlichte Studien gestützt, die messbare Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle zeigen und Verbesserungen neuropsychomotorischer und neuropsychologischer Defizite nahelegen, die bei jüngeren Patienten ausgeprägter sind.

In einer an einem einzigen Prüfzentrum durchgeführten prospektiven, offenen, nicht randomisierten Phase-II-Studie wurden die Akzeptanz, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Umstellung von zerstoßenen Tabletten auf eine Suspension gemessen. Es wurden zehn Patienten (7 Jungen/3 Mädchen) mit einer KCNJ11-Mutation und einem durchschnittlichen Alter von 2,7 Jahren (0,3 bis 16,2) sowie einer durchschnittlichen Dauer der Glibenclamid-Therapie von 2,3 Jahren (0,01 bis 11,3) behandelt.

Die Tagesdosen lagen bei 0,08 mg/kg bis 0,77 mg/kg für Glibenclamid-Tabletten (durchschnittliche Dosis von 0,25 mg/kg) sowie bei 0,06 mg/kg bis 0,57 mg/kg für die Suspension zum Einnehmen. Nach der Umstellung von Glibenclamid-Tabletten auf eine Glibenclamid-Suspension zum Einnehmen wurde keine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle festgestellt; dies war anhand der ähnlichen HbA1c-Konzentrationen (6,48 % vs. 6,1 % bei den Visiten M0 bzw. M4; $p=0,076$) und Fructosamin-Konzentrationen (283,4 $\mu\text{mol/l}$ vs. 271,2 $\mu\text{mol/l}$ bei den Visiten M0 bzw. M4; $p=0,552$) erkennbar. Bei keinem der Patienten trat eine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle ein, die definiert war als ein Anstieg des HbA1c-Werts um $> 0,5$ % und ein Überschreiten von 5,6 % bei Patienten mit einem Baseline-HbA1c-Wert von $\leq 5,6$ % oder ein Anstieg des HbA1c-Werts um $> 0,5$ % bei Patienten mit einem Baseline-HbA1c-Wert von $> 5,6$ %.

In der Literatur wurden Dosen von bis zu 2,8 mg/kg/Tag gegeben, und zwar ohne Nebenwirkungen und mit vollständiger Umstellung weg von Insulin.

In einer Kohortenstudie wurden 34 ausgewählte Patienten für einen Zeitraum von über 5 Jahren erfolgreich auf Sulfonylharnstoffe (keine Gabe von Insulin in den 12 Monaten nach der Umstellung) umgestellt. Die Daten wurden retrospektiv erfasst: Sicherheit, Diabeteskomplikationen, Sulfonylharnstoff-Dosis und HbA1c vor der Umstellung und bei der letzten Visite im Rahmen der Nachkontrolle. Von den 28 infrage kommenden Patienten waren bei 24 Patienten vollständige Daten vor der Umstellung und bei 17 Patienten vollständige Daten nach der Umstellung verfügbar. Die durchschnittliche Zeit bis zur Einleitung einer Sulfonylharnstoff-Therapie betrug 9,32 Jahre (5,8 bis 12,15 Jahre), und die durchschnittliche Dauer der Nachkontrolle betrug 6,6 Jahre (1,4 bis 11,5 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei der Umstellung von Insulin auf Sulfonylharnstoff betrug 4,9 Jahre (0,23 bis 36,5 Jahre). Der durchschnittliche HbA1c-Wert betrug vor der Umstellung 7,4 % (5,3 % bis 10,3 %) und bei der letzten Visite 6,1 % (5,1 % bis 8,1 %). Die durchschnittliche Veränderung betrug -1,4 % (-4 % bis +0,3 %); $p < 0,001$. Die durchschnittliche Glibenclamid-Dosis betrug bei der letzten Visite 0,16 mg/kg/Tag (0,025 bis 0,66). Es wurde über keine Episoden von Nieren- oder Leberversagen und kein Auftreten von Retinopathie oder Nephropathie berichtet. Die Behandlung mit Insulin wurde bei 1 Patienten dauerhaft (3 Jahre nach der Umstellung auf Sulfonylharnstoff) und bei einem weiteren vorübergehend (1 Jahr nach der Umstellung und über einen Zeitraum von 4 Jahren) wiederaufgenommen.

Derzeit wird eine groß angelegte, internationale Langzeitstudie zur Behandlung des durch *KCNJ11*-Mutationen bedingten neonatalen Diabetes mellitus durchgeführt, und es liegen vorläufige Langzeitdaten zu 81 von 91 (89 %) infrage kommenden Patienten vor. Die durchschnittliche Dauer der Nachkontrolle betrug 10,2 Jahre. 75 von 81 (93 %) Patienten wurden bei der jüngsten Nachkontrolle weiterhin nur mit Sulfonylharnstoff behandelt; 6 von 81 (7 %) wurden mit Sulfonylharnstoff und täglichem Insulin behandelt. Bei diesen handelte es sich um Patienten mit schlechter Therapietreue, wie an der mittelmäßigen metabolischen Kontrolle unter Insulinbehandlung zu erkennen ist. Die Blutzuckerkontrolle wurde langfristig aufrechterhalten: Bei Patienten, die nur mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, betrug der HbA1c-Wert im Median (Interquartilbereich) vor der Umstellung auf Sulfonylharnstoff, nach 1 Jahr und nach 10 Jahren 8,0(7,2–9,2) %, 5,9(5,5–6,4) % bzw. 6,3(5,9–7,2) %. Die durchschnittliche Sulfonylharnstoff-Dosis nahm über den Zeitraum der Nachkontrolle ab (Dosis nach 1 Jahr: 0,28 mg/kg/Tag; Dosis nach 10 Jahren: 0,23 mg/kg/Tag; $p=0,01$). Es wurde über keine Episoden von schwerer Hypoglykämie berichtet. Nebenwirkungen (Durchfall/Übelkeit/verminderter Appetit/Abdominalschmerzen) wurden bei 10 von 81 (12 %) Patienten berichtet; diese waren vorübergehender Natur, und kein Patient brach die Behandlung mit Sulfonylharnstoff aufgrund dieser Nebenwirkungen ab. Mikrovaskuläre Komplikationen wurden bei 7 von 81 (9 %) Patienten berichtet; es traten keine makrovaskulären Komplikationen auf. Patienten mit Komplikationen waren bei der Umstellung auf Sulfonylharnstoff älter als Patienten ohne Komplikationen (Alter bei der Umstellung 20,5 Jahre vs. 4,1 Jahre, $p=0,0005$). Im oralen und intravenösen Glucosetoleranztest wurden eine gute Insulinreaktion auf Glucose und ein aufrechterhaltener Inkretin-Effekt nach zehn Jahren festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Glibenclamid rasch resorbiert und induziert seine Wirkung innerhalb von 2,5 Stunden mit einer Dauer von bis zu 15 Stunden, obwohl die Eliminationshalbwertszeit 5 Stunden bis 10 Stunden beträgt. Die Auswirkungen von Nahrung auf die Geschwindigkeit oder den Grad der Resorption der Glibenclamid-Suspension zum Einnehmen wurden nicht untersucht. In Studien zur Bioverfügbarkeit wurde gezeigt, dass nichtmikronisierte Tabletten zu Glibenclamid-Konzentrationen im Serum führen, die mit denen von mikronisierten Tabletten nicht bioäquivalent sind.

Pharmakokinetische Daten aus einem direkten Vergleich nach der Anwendung der Glibenclamid-Suspension und mikronisierter Tabletten sind nicht verfügbar. Die Umwandlungsrate zwischen mikronisierten Tabletten und der Suspension wurde noch nicht ermittelt.

In einer Studie zum Vergleich der relativen Bioverfügbarkeit zwischen den beiden Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen (0,6 mg/ml und 6 mg/ml) und zerstoßenen Glibenclamid-Tabletten (Daonil 5 mg) wurde gezeigt, dass bei Anwendung der Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen die Spitzenplasmakonzentrationen von Glibenclamid 0,5 Stunden früher erreicht werden als bei den zerstoßenen Daonil-Tabletten (der durchschnittliche Wert nach der Anwendung beträgt 2,5 Stunden vs. 3 Stunden). Die Werte für die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) waren bei den beiden Suspensionen ähnlich (201,71 ng/ml \pm 71,43 ng/ml bei der 6-mg/ml-Suspension und 206,93 ng/ml \pm 67,33 ng/ml bei der 0,6-mg/ml-Suspension). Diese Werte waren um ca. 40 % höher als jene, die bei den zerstoßenen Tabletten erhalten wurden (148,34 ng/ml \pm 46,74 ng/ml).

Die Expositionen waren bei den beiden Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen jeweils ähnlich und höher als jene, die nach der Gabe der zerstoßenen Daonil-Tabletten beobachtet wurden. Die relative Bioverfügbarkeit betrug im Vergleich zu den zerstoßenen Daonil-Tabletten 121,6 % bei der 0,6-mg/ml-/Suspension und 114,1 % bei der 6-mg/ml-Suspension.

Es wurde ein populationspharmakokinetischer Ansatz verfolgt, um die Konzentrationen im Fließgleichgewicht nach einer Anwendung von 0,9 mg zweimal täglich bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg bis 30 kg sowie 1,25 mg zweimal täglich bei Erwachsenen zu vergleichen. Die Glibenclamid-Plasmakonzentrationen in der simulierten pädiatrischen Population waren ca. 30 % bis 60 % geringer als bei den Erwachsenen. Mit abnehmendem Körpergewicht nahm die Konzentration zu, überschritt die Plasmakonzentrationen der Erwachsenen jedoch nur geringfügig und bei schlechten Metabolisierern.

Verteilung

Glibenclamid weist eine starke Bindung an Plasmaalbumin (99 %) auf, was der Grund für bestimmte Arzneimittelwechselwirkungen sein dürfte, lässt sich jedoch durch saure Arzneimittel nicht leicht abtrennen.

Biotransformation und Elimination

Glibenclamid wird in der Leber vollständig zu 3 inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die über die Galle (60 %) und den Urin (40 %) ausgeschieden werden; die Elimination ist innerhalb von 45 bis 72 Stunden abgeschlossen. Klinische Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass CYP2C9 in erheblichem Maße zur Verstoffwechslung von Glibenclamid *in vivo* beiträgt.

Bei Leberversagen ist der Metabolismus von Glibenclamid reduziert, wodurch seine Elimination erheblich verlangsamt wird.

Die Ausscheidung der Metaboliten über die Galle ist bei Nierenversagen erhöht, und zwar proportional zur Schwere der Veränderung der Nierenfunktion. Bei Nierenversagen wird die Elimination von Glibenclamid nicht beeinträchtigt, solange die Kreatinin-Clearance über einem Wert von 30 ml/min liegt.

Die Eliminationshalbwertszeiten waren bei den beiden Suspensionen ähnlich (fast 8 Stunden) und etwas kürzer als jene, die bei den zerstoßenen Daonil-Tabletten beobachtet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe hoher Glibenclamid-Dosen wurden Auswirkungen auf die Betazellen der Bauchspeicheldrüse beobachtet (Vergrößerung der Langerhans-Inseln mit unregelmäßig konfigurierten Inseln und Reduzierung der Granulation der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse bei Ratten in Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag sowie Beta-Zell-Erschöpfung, die an

einer Depletion der Insulin-enthaltenden Granula erkennbar ist, bei Kaninchen in Dosen von ≥ 100 mg/kg/Tag).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose
Milchsäure
Gereinigtes Wasser
Natriumbenzoat (E211)
Natriumcitrat
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch

30 Tage.

Die Flasche fest verschlossen halten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III) mit kindergesichertem Verschluss (Schraubdeckel aus Polypropylen mit Polyethylen-Kapsel im Inneren) in einem Karton, der eine graduierte 1-ml- oder 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus LDPE und Polypropylen je nach verschriebener Darreichungsform sowie einen Adapter (LDPE) zum Aufstecken auf die Flasche nach Anbruch enthält.

Die 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist dünn und klein, während die 5-ml-Spritze dick und lang ist.

Packungsgrößen

Eine Flasche mit 30 ml Suspension und einer 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, verpackt in einem separaten Beutel, und ein Adapter.

Eine Flasche mit 30 ml Suspension und einer 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, verpackt in einem separaten Beutel, und ein Adapter.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim ersten Gebrauch ist die Flasche zu öffnen, indem der kindergesicherte Verschluss nach unten gedrückt und abgeschraubt wird. Der Adapter ist fest in die Flasche einzusetzen; die Flasche ist dabei aufrecht zu halten. Der Schraubdeckel ist anschließend an der Flasche durch den Adapter zu ersetzen,

der während der 30-tägigen Verwendung nicht entfernt wird. Der Schraubdeckel ist wieder festzudrehen, damit der Adapter fest in die Flasche geschoben wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AMMTeK
15 rue Béranger
75003 Paris
Frankreich
Tel.: + 33 (0)1 58 28 16 80
Fax: + 33 (0)1 58 28 16 90

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1279/001 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)
EU/1/18/1279/002 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)
EU/1/18/1279/003 (AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)
EU/1/18/1279/004 (AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 Avenue du midi
63800 Cournon d' Auvergne
Frankreich

Unither Pharmaceutical
Zone d'Activites Tech Espace
Avenue Toussaint Catros
33185 Le Haillan
FRANKREICH

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Amglidia in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format von Informationsmaterial für Amglidia, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Mit dem Informationsmaterial soll **das Bewusstsein für die vier erhältlichen Darreichungsformen (zwei Stärken des Arzneimittels, die jeweils eine 1-ml- oder eine 5-ml-Spritze enthalten) gesteigert und das Risiko einer Hypoglykämie im Falle einer Verwechslung der verschiedenen Darreichungsformen minimiert werden.**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Amglidia in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Heilberufe, die Amglidia voraussichtlich verschreiben, Zugang zu dem folgenden Informationsleitfaden haben:

- Ein Leitfaden für verschreibende Ärzte mit beigefügter Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Amglidia

Der Leitfaden für verschreibende Ärzte muss die folgenden wichtigen Mitteilungen enthalten:

- Amglidia ist eine Suspension, die mit einer mitgelieferten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegeben wird, welche eine Einteilung in ml aufweist. Angehörige der Heilberufe oder Patienten dürfen unter keinen Umständen eine andere als die in der Schachtel mitgelieferte Spritze verwenden, um Dosierungsfehler zu vermeiden, die schwere gesundheitliche Schäden nach sich ziehen könnten.
- Amglidia ist in vier verschiedenen Schachteln erhältlich, entsprechend den vier verschiedenen Darreichungsformen (vier verschiedene Stärken):
 - Eine Schachtel für die 0,6-mg/ml-Stärke mit einer 1-ml-Spritze: gelbe Farbe für den Umkarton und gelbes Farbschema der Negativschrift für das Etikett
 - Eine Schachtel für die 0,6-mg/ml-Stärke mit einer 5-ml-Spritze: gelbe Farbe für den Umkarton und gelbes Farbschema der Negativschrift für das Etikett
 - Eine Schachtel für die 6-mg/ml-Stärke mit einer 1-ml-Spritze: violette Farbe für den Umkarton und violettes Farbschema der Negativschrift für das Etikett
 - Eine Schachtel für die 6-mg/ml-Stärke mit einer 5-ml-Spritze: violette Farbe für den Umkarton und violettes Farbschema der Negativschrift für das Etikett
- Die Stärke von Amglidia sollte gemäß der verschriebenen Dosierung und dem Körpergewicht des Patienten gewählt werden.
- Die 0,6-mg/ml-Stärke von Amglidia sollte nicht für Dosierungen von mehr als 0,6 mg/kg/Tag verwendet werden, um die Exposition gegenüber dem sonstigen Bestandteil Natriumbenzoat einzuschränken. Bitte lesen Sie die Informationen zur Dosierung und Art der Anwendung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die diesem Leitfaden für verschreibende Ärzte beigefügt ist.

- Wahl der zu verwendenden Spritze:
 - Nachdem die anzuwendende Tagesgesamtdosis und Stärke definiert wurden, ist die Häufigkeit der täglichen Gabe festzulegen, und das entsprechende Volumen pro Gabe muss berechnet werden.
 - Je nach dem berechneten Volumen pro Gabe:
 - ✓ Wenn das Volumen pro Gabe 1 ml oder weniger beträgt, ist die 1-ml-Spritze zu verschreiben.
 - ✓ Wenn das Volumen pro Gabe mehr als 1 ml beträgt, ist die 5-ml-Spritze zu verschreiben.

- Im Rezept sind die berechnete Tagesdosis in ml, die anzuwendende Amglidia-Stärke, die Anzahl der Gaben, auf die die Tagesdosis aufgeteilt wird, sowie das anzuwendende Volumen in ml für jede Dosis und die Größe der zu verwendenden Spritze anzugeben.

- Patienten und/oder ihren Betreuungspersonen ist Folgendes zu erklären:
 - Ihnen wird eine Amglidia-Dosis in ml entsprechend ihrem Körpergewicht verschrieben. Diese Dosis ist mit einer mitgelieferten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu geben, die eine Einteilung in ml aufweist.
 - Für dieselbe Stärke gibt es 2 Darreichungsformen: eine mit einer 1-ml-Spritze und eine mit einer 5-ml-Spritze.
 - Patienten oder ihre Betreuungspersonen sind daran zu erinnern, die in ihrem Rezept angegebene korrekte Spritze zu verwenden.

- Wenn dem Patienten eine andere Darreichungsform verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt den Patienten auf die verpackungstechnischen Unterschiede der verschiedenen Darreichungsformen (Schwerpunkt farbliche Unterscheidung, Warnhinweise auf dem Karton, Dicke und Länge der mitgelieferten Spritze) aufmerksam machen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen
AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Glibenclamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 0,6 mg Glibenclamid.
Jeder ml enthält 6 mg Glibenclamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Benzoat; Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen.
1 30-ml-Flasche.

1 Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (1 ml)
1 Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (5 ml)
1 Adapter.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Sie dürfen nur die Spritze verwenden, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde.
Achten Sie darauf, dass Sie die Schachtel erhalten, welche die Spritze enthält, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde.
Wenn von Ihrem Arzt eine neue Darreichungsform von Amglidia verschrieben wird, geben Sie Ihre vorherige Darreichungsform und Spritze Ihrem Apotheker zurück, um eine Verwechslung der Spritzen zu vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM.JJJJ}

Nach Anbruch die Flasche nach jedem Gebrauch fest verschlossen halten und maximal 30 Tage aufbewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AMMTeK
15 rue Béranger
75003 Paris
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1279/001 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)

EU/1/18/1279/002 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)

EU/1/18/1279/003 (AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)

EU/1/18/1279/004 (AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen mit 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml
AMGLIDIA 6 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen
AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Glibenclamid
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach Anbruch die Flasche nach jedem Gebrauch fest verschlossen halten und maximal 30 Tage aufbewahren.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 ml

6. WEITERE ANGABEN

Jeder ml enthält 0,6 mg Glibenclamid.
Jeder ml enthält 6 mg Glibenclamid.

Enthält Natrium und Benzoat; Packungsbeilage beachten.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen Glibenclamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde ausschließlich Ihrem Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AMGLIDIA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AMGLIDIA beachten?
3. Wie ist AMGLIDIA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AMGLIDIA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AMGLIDIA und wofür wird es angewendet?

AMGLIDIA enthält den Wirkstoff Glibenclamid, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Sulfonylharnstoffe genannt werden; diese werden zur Senkung des Blutzuckers (der Blutglucose) angewendet.

AMGLIDIA wird bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung von Diabetes angewendet, der bei der Geburt auftritt (dieser wird als neonataler Diabetes mellitus bezeichnet). Neonataler Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, bei der der Körper des Kindes nicht genügend Insulin freisetzt, um den Blutzuckerspiegel zu regulieren; AMGLIDIA wird nur bei Patienten angewendet, die noch zu einem gewissen Grad Insulin produzieren können.

Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid wirken nachweislich bei bestimmten genetischen Mutationen, die für die Entstehung von neonatalem Diabetes verantwortlich sind.

Dieses Arzneimittel ist eine Suspension zum Einnehmen (Gabe über den Mund); dies ist im Vergleich zu regulären Insulininjektionen eine angenehmere Behandlung für Neugeborene und junge Kinder.

Wenn Sie sich Ihr Kind nach einigen Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlt, wenden Sie sich an einen Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AMGLIDIA beachten?

AMGLIDIA darf nicht angewendet werden,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Glibenclamid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind Ketoazidose hat (hohe Konzentrationen von sauren Stoffen, die Ketone genannt werden, im Blut).
- wenn Ihr Kind an Porphyrie leidet (Unvermögen, Chemikalien im Körper, die Porphyrine genannt werden, abzubauen).

- wenn Ihr Kind mit Bosentan behandelt wird, einem Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit der Blutzirkulation.
- wenn Ihr Kind an einer schweren Nierenfunktionsstörung leidet.
- wenn Ihr Kind an einer schweren Leberfunktionsstörung leidet.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihr Kind AMGLIDIA erhält.

Der Blutzuckerspiegel Ihres Kindes kann nach der Einnahme von AMGLIDIA zu weit absinken (Hypoglykämie). Informieren Sie den Arzt, wenn Ihr Kind blass ist, schwitzt, einen unregelmäßigen Herzrhythmus hat oder orientierungslos, verwirrt oder unansprechbar wirkt.

Bitten Sie Ihren Arzt festzulegen, wie oft der Blutzucker im Kapillarblut kontrolliert werden sollte.

G6PD ist ein Enzym, das an der Verstoffwechslung von Zucker beteiligt ist. Wenn Ihr Kind einen Mangel am G6PD-Enzym aufweist, kann nach der Einnahme von AMGLIDIA ein abnormaler Zerfall von roten Blutkörperchen (akute hämolytische Anämie) auftreten.

Informieren Sie den Arzt, wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Kind von G6PD-Mangel betroffen ist, und kontaktieren Sie ihn, wenn Sie feststellen, dass Ihr Kind blasser als gewöhnlich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind an einer Nieren- oder Lebererkrankung leidet.

Kinder und Jugendliche

AMGLIDIA ist bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern anzuwenden. Jugendliche benötigen diese Formulierung mit Suspension zum Einnehmen nicht.

Einnahme von AMGLIDIA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, dass es andere Arzneimittel einnimmt.

Wechselwirkungen von AMGLIDIA mit anderen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Arzneimittel	Mögliche Wirkungen
ACE-Hemmer (zur Behandlung von Bluthochdruck, wie z. B. Captopril und Enalapril)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Acetazolamid (zur Behandlung eines Glaukoms)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Adrenalin (Epinephrin) und andere Sympathomimetika (zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen sowie von Herz-Kreislauf-Stillstand und Asthma)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Alkohol (in Arzneimitteln enthaltener Alkohol)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Erhöhte Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
Anabole Steroide und männliche Geschlechtshormone (wie Testosteronanthat, zur Behandlung von Testosteronmangel)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Barbiturate (wie Phenobarbital, zur Behandlung von Epilepsie)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Betarezeptorenblocker (wie Propanolol zur Behandlung von Bluthochdruck, zur Kontrolle eines unregelmäßigen oder schnellen Herzschlags; dienen der	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels niedrige Blutzuckerspiegel können maskiert (verdeckt) werden

Arzneimittel	Mögliche Wirkungen
Vorbeugung eines zusätzlichen Herzinfarkts)	
Biguanide (wie Metformin) zur Behandlung von Diabetes mellitus	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Bosentan zur Behandlung von Bluthochdruck in den Blutgefäßen zwischen dem Herzen und der Lunge.	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels (siehe Abschnitt 2 „AMGLIDIA darf nicht angewendet werden,“)
Calciumkanalblocker (wie Nifedipin, zur Behandlung von Bluthochdruck)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Chloramphenicol (zur Einnahme) ist ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen.	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Ciclosporin zur Vorbeugung der Abstoßung eines transplantierten Organs	Erhöhte Toxizität von Ciclosporin
Cimetidin zur Linderung der Symptome von Geschwüren im Magen und im Zwölffingerdarm, gastro-ösophagealer Refluxkrankheit und dem Zollinger-Ellison-Syndrom	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Clarithromycin ist ein Antibiotikum zur Behandlung bestimmter Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Clonidin zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Colesevelam zur Senkung des Cholesterinspiegels	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
Kortikosteroide (wie Prednison, Prednisolon), die bei verschiedenen Anwendungsgebieten eingesetzt werden, wie z. B. bei Entzündungen und Asthma	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Cumarin-Derivate (wie Dicoumarol, Acenocoumarol) zur Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Gabe einer falschen Dosierung von Cumarin-Derivaten
Cyclophosphamide zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Diazoxid zur Behandlung eines niedrigen Blutzuckerspiegels	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Disopyramid zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlags	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Diuretika (wie Furosemid, Hydrochlorothiazid) zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Fibrate (wie Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, zur Senkung der Fettspiegel)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Fluoxetin zur Behandlung von Depression und Angststörungen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Glucagon zur Behandlung eines hohen Blutzuckerspiegels	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Guanethidin zur Behandlung von Bluthochdruck	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
H2-Rezeptorantagonisten zur Reduzierung der Magensäure (wie Ranitidin) zur Linderung der Symptome von Geschwüren	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels

Arzneimittel	Mögliche Wirkungen
im Magen und im Zwölffingerdarm, gastro-ösophagealer Refluxkrankheit und dem Zollinger-Ellison-Syndrom	
Heparin zur Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Ifosfamid zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Insulin zur Senkung des Blutzuckerspiegels	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Isoniazid zur Behandlung von Tuberkulose	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Hohe Dosen von Abführmitteln (wie Macrogol)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
MAO-Hemmer (wie Iproniazid) zur Behandlung von Depression	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Miconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Nikotinsäure (in hohen Dosen) zur Senkung hoher Spiegel von Cholesterin und Triglyceriden (fettähnlichen Substanzen im Blut)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Östrogene (wie 17-Beta-Östradiol) zur hormonellen Behandlung	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Andere Antidiabetika zum Einnehmen (wie Metformin) zur Senkung des Blutzuckerspiegels	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Pentoxifyllin zur Verbesserung der peripheren Blutzirkulation	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Phenothiazin-Derivate (wie Chlorpromazin) zur Behandlung von Schizophrenie und anderen Psychosen	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Phenytoin zur Behandlung von Epilepsie	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Probenecid zur Behandlung von Gicht und Gichtarthritis	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Progestogene (wie Desogestrel, Dydrogesteron) zur hormonellen Behandlung	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Chinolon-Antibiotika (wie Nalidixinsäure und Ciprofloxacin) zur Behandlung von Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Rifampicin zur Behandlung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Sulfamethoxazol mit Trimethoprim (Cotrimoxazol) zur Behandlung von Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Schilddrüsenhormone (wie L-Thyroxin) zur hormonellen Behandlung	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Salicylate (wie Aminosalicylsäure und Paraaminosalicylsäure, zur Behandlung von Tuberkulose)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Tetracyclin-Antibiotika (wie Doxycyclin und Minocyclin) zur Behandlung von Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, dass es andere Arzneimittel einnimmt.

Einnahme von AMGLIDIA zusammen mit Alkohol

Sowohl akuter als auch chronischer Alkoholkonsum kann zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glibenclamid oder zu einer gefährlichen Verstärkung dieser Wirkung durch Verzögerung seiner metabolischen Inaktivierung führen. Unter anderem sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Alkohol und Glibenclamid Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Beschwerden in Brust und Unterleib und allgemeine katerähnliche Symptome aufgetreten. Der Konsum von Alkohol bei gleichzeitiger Anwendung von Glibenclamid sollte vermieden werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel darf nur bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung des neonatalen Diabetes mellitus angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Schwangeren vorgesehen; Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten ihren Arzt informieren. Bei diesen Patientinnen wird eine Umstellung der Behandlung auf Insulin empfohlen.

Es scheint möglich, während der Behandlung mit Glibenclamid zu stillen, jedoch ist als Vorsichtsmaßnahme eine Überwachung des Blutzuckerspiegels des vollständig gestillten Säuglings ratsam.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glibenclamid kann das Risiko eines niedrigen Blutzuckerspiegels erhöhen und daher Einfluss auf die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen, zur sonstigen Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen haben.

AMGLIDIA enthält Natrium und Benzoat

Dieses Arzneimittel enthält 2,80 mg Natrium pro ml. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Ernährung einhalten müssen, zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzoat pro ml der Suspension zum Einnehmen. Benzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

3. Wie ist AMGLIDIA anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die Therapie mit Glibenclamid sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit sehr früh einsetzendem Diabetes mellitus erfahrenen Arzt begonnen werden.

Die AMGLIDIA-Dosis ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und wird vom Arzt als Menge (Volumen) in ml Suspension zum Einnehmen berechnet, die mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (entweder 1-ml- oder 5-ml-Spritze) abzumessen ist, welche mit dem Arzneimittel bereitgestellt wird. Ihr Arzt wird die konkrete Darreichungsform und Stärke, einschließlich der speziellen zu verwendenden Spritze, verschreiben. Verwenden Sie keine andere Spritze für die Gabe von AMGLIDIA.

Es ist wichtig, dass Sie die Dosen von AMGLIDIA oder Insulin nicht eigenständig anpassen, es sei denn, Sie wurden vom Arzt Ihres Kindes konkret dazu angewiesen.

Achten Sie darauf, die richtige Stärke des Arzneimittels und die von Ihrem Arzt verschriebene korrekte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden, um zu vermeiden, dass versehentlich zu große oder zu geringe Mengen gegeben werden.

Die Anfangsdosis von AMGLIDIA beträgt 0,2 mg Glibenclamid je Kilogramm (kg) Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen zu je 0,1 mg/kg. Mit zunehmender Dosis ist es in der Regel möglich, die Insulindosis, die der Patient bereits erhält, zu reduzieren und schließlich abzusetzen.

Bei Bedarf können, basierend auf einer Messung des Blutzuckers und gemäß den Titrationsempfehlungen des überweisenden Arztes, höhere AMGLIDIA-Dosen gegeben werden.

Bei leichtem Erbrechen wird von Ihrem Arzt ein Arzneimittel gegen Erbrechen verschrieben, und die Behandlung mit AMGLIDIA kann fortgesetzt werden.

Gemäß den allgemeinen Empfehlungen für solche Situationen kann eine neue Dosis gegeben werden, wenn das Erbrechen weniger als 30 Minuten nach der Gabe von AMGLIDIA stattfindet. Wenn das Erbrechen mehr als 30 Minuten nach der Gabe von AMGLIDIA stattfindet, sollte keine neue Dosis gegeben werden. Fragen Sie in solchen Situationen stets den Arzt Ihres Kindes um Rat.

Bei schwerem Erbrechen sollte der behandelnde Arzt den Patienten engmaschig hinsichtlich einer Ketonämie und Ketonurie überwachen. Der Arzt kann die Insulintherapie wieder einleiten, wenn festgestellt wurde, dass die Ketonämie bzw. Ketonurie für das schwere Erbrechen verantwortlich war. Wenn das Kind nicht in der Lage ist, Nahrung oder Getränke aufzunehmen, sollte es in die Notaufnahme eingeliefert werden, um dort eine Insulin- und Glucoseperfusion zu erhalten, bis nicht mehr erbrochen wird.

Art der Anwendung

Verabreichen Sie das Arzneimittel stets 15 Minuten vor dem Füttern. Das Arzneimittel sollte jeden Tag zur selben Uhrzeit gegeben werden.

Wenn gestillt wird, empfiehlt es sich, die Suspension 15 Minuten vor dem Stillen des Kindes anzuwenden.

Dieses Arzneimittel ist eine gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen, die mit einer mit Markierungen versehenen Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu geben ist. Es sollte ausschließlich die im Karton enthaltene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Die 1-ml-Spritze ist dünn und klein und in Schritten von 0,05 ml eingeteilt. Die 5-ml-Spritze ist dick und lang und in Schritten von 0,1 ml eingeteilt.

Hinweise für den Gebrauch

Die Dosis wird abgemessen, indem der Kolben der Spritze zurückgezogen wird, bis er die Markierung für die Dosis erreicht, die der Arzt für Ihr Kind verschrieben hat. Diese Dosis kann bei Bedarf nach 6 Stunden erneut gegeben werden, wobei 4 Dosen pro Tag grundsätzlich nicht überschritten werden dürfen.

Wenn das Kind wach ist, positionieren Sie es in halbsitzender Position so in Ihrer Armbeuge, dass der Kopf des Kindes auf Ihrem Arm aufliegt.

Führen Sie die Spritze ca. 1 cm weit in den Mund des Kindes ein und legen Sie sie an das Innere der Wange an; lassen Sie das Kind saugen. Wenn das Kind nicht saugt, drücken Sie den Kolben der Spritze langsam hinunter, sodass die Suspension in den Mund tröpfelt.

Legen Sie das Kind nicht direkt nach der Anwendung hin. Es wird empfohlen zu warten, bis das Kind das Arzneimittel geschluckt hat, bevor es wieder eine Liegeposition einnimmt.

Bei der ersten Anwendung

1. Öffnen Sie die Flasche, indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach unten drücken und abschrauben.



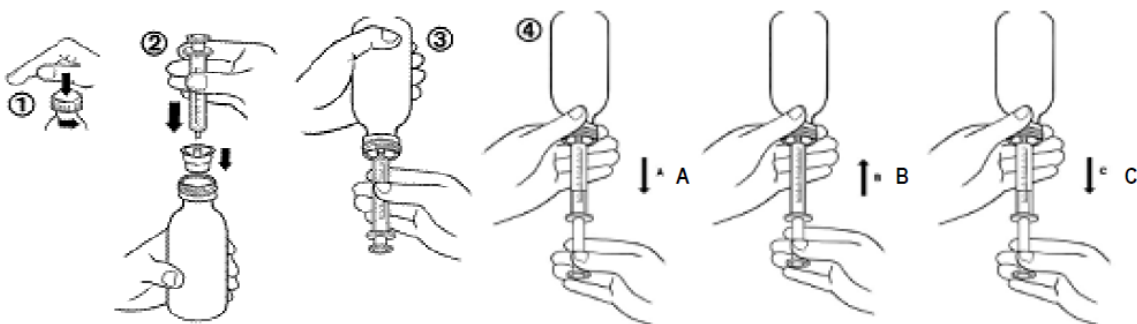
2. Setzen Sie den Adapter fest in die Flasche ein; die Flasche ist dabei aufrecht zu halten.
3. Setzen Sie den Schraubdeckel wieder auf die Flasche mit dem Adapter.
4. Drehen Sie den Schraubdeckel wieder fest, damit der Adapter fest in die Flasche geschoben wird.

Bei jeder Anwendung

1. Die Flasche muss vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Das Arzneimittel wird als gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen gegeben; dabei ist eine spezielle Spritze mit Markierung zu verwenden.
2. Öffnen Sie die Flasche, indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach unten drücken und abschrauben (Abbildung 1).
3. Halten Sie die Flasche aufrecht und führen Sie die Spritze fest in den auf der Flasche angebrachten Adapter ein (Abbildung 2).
4. Drehen Sie die Flasche mit der Spritze auf den Kopf (Abbildung 3).
5. Ziehen Sie den Kolben zurück, um das gewünschte Volumen zu entnehmen (Abbildung 4A). Drücken Sie anschließend den Kolben hinein, um möglichst viele Luftblasen aus der Spritze zu entfernen (Abbildung 4B). Ziehen Sie schließlich den Kolben bis zu der Markierung zurück, die der verschriebenen Dosis in ml entspricht (Abbildung 4C).

Hinweis: Wenn Luft in die Spritze gelangt, leeren Sie die Spritze in die Flasche aus und beginnen Sie den Vorgang von neuem.

6. Stellen Sie die Flasche mit der Spritze aufrecht hin.
7. Entfernen Sie die Spritze aus dem Adapter. Geben Sie die Spritze in den Mund des Kindes und drücken Sie den Kolben hinunter, um das Arzneimittel langsam in den Mund zu geben.
8. Verschließen Sie die Flasche, indem Sie den Schraubdeckel auf dem Adapter fest zudrehen. Die Flasche muss nach jeder Verwendung verschlossen werden und darf **höchstens 30 Tage** aufbewahrt werden.
9. Die Spritze muss nach jedem Gebrauch gründlich mit Wasser abgespült, trockengewischt und anschließend wieder in den Karton des Arzneimittels gegeben werden. Die Applikationspritze für Zubereitungen zum Einnehmen sollte ausschließlich mit diesem Arzneimittel verwendet werden.



Wenn Sie Ihrem Kind eine größere Menge von AMGLIDIA gegeben haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Krankenhausapotheker auf.

Es besteht das Risiko einer Hypoglykämie. Kontrollieren Sie den Blutzucker Ihres Kindes im Kapillarblut und befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 4.

Wenn Sie die Gabe von AMGLIDIA vergessen haben

Wenn Sie die Gabe von AMGLIDIA vergessen, besteht das Risiko eines hohen Blutzuckerspiegels.

Sie müssen den Blutzuckerspiegel (Blutzucker im Kapillarblut) Ihres Kindes kontrollieren und AMGLIDIA geben, sobald Sie bemerken, dass Sie die Anwendung vergessen haben. Wenn der Blutzuckerspiegel im Kapillarblut Ihres Kindes 3 g/l (bzw. 300 mg/dl oder 16,5 mmol/l) übersteigt, prüfen Sie mittels Fingerstich- oder Urinstreifentest (je nach Empfehlung des Arztes Ihres Kindes), ob eine Ketonurie vorliegt. Wenn eine Ketonurie festgestellt wird, müssen Sie entsprechend dem zuvor mit dem Arzt Ihres Kindes festgelegten Verfahren unverzüglich Insulin injizieren und den Arzt oder sein Team um Rat fragen.

Verabreichen Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von AMGLIDIA abbrechen

Es besteht das Risiko eines hohen Blutzuckerspiegels.

Sie sollten den Blutzuckerspiegel Ihres Kindes (Blutzuckerspiegel im Kapillarblut) kontrollieren. Diabetes-Symptome können erneut auftreten und zu einer ernsten Störung des Stoffwechsels des Körpers mit hohen Ketonwerten im Blut (Ketoazidose), Dehydration und Störung des Säurehaushalts im Körper führen. Daher dürfen Sie das Arzneimittel niemals ohne Rücksprache mit dem für Ihr Kind zuständigen Arzt absetzen. Lassen Sie sich von Ihrem Arzt beraten.

Sie werden gebeten, übrige AMGLIDIA-Suspension zum Einnehmen zu jedem Arzttermin mitzubringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie) (sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Wenn Sie AMGLIDIA einnehmen, besteht die Gefahr eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Die Anzeichen eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels sind unter anderem:

- Schüttelfrost, Schwitzen, starke Angstgefühle oder Verwirrtheit, schneller Herzschlag
- übermäßiger Hunger, Kopfschmerzen

Wenn Ihr Kind blass wird, schwitzt, einen unregelmäßigen Herzschlag hat oder orientierungslos, verwirrt oder unansprechbar wirkt, kann dies darauf hinweisen, dass der Blutzucker des Kindes zu niedrig ist; schaffen Sie zunächst wie unten erläutert Abhilfe und sprechen Sie anschließend mit dem Arzt Ihres Kindes, um die AMGLIDIA-Dosis anzupassen.

Das Risiko eines niedrigen Blutzuckerspiegels ist erhöht, wenn das Arzneimittel ohne eine Mahlzeit oder in Kombination mit Alkohol oder bestimmten Arzneimitteln eingenommen wird. Einem derartigen Fall von niedrigem Blutzucker ist zu begegnen, indem Zucker über den Mund gefolgt von einer (Zwischen-)Mahlzeit eingenommen wird. Bei sehr niedrigem Blutzucker mit Auswirkungen auf das Bewusstsein sollte der Notruf gewählt und eine intravenöse Glucose-Injektion gegeben werden. Nach einem derart schwerwiegenden Fall von Hypoglykämie sollte die Familie mit dem Kind den Arzt des Kindes aufsuchen, um die Angemessenheit der Dosis der Glibenclamid-Suspension zu überprüfen.

Allergische Reaktionen

Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen hervorrufen, die in einzelnen Fällen schwerwiegend sein können, einschließlich Atemnot, niedriger Blutdruck und Schock. Wenn diese Symptome bei Ihrem Kind auftreten, sollten Sie unverzüglich die nächstgelegene Notaufnahme aufsuchen.

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen)
- Erbrechen
- Magenschmerzen (Dyspepsie)

Zahnprobleme (häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verfärbung der Zähne

Auffällige Ergebnisse in Bluttests (sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Laborblutuntersuchungen können Veränderungen in den Blutkörperchen (Abnahme der weißen Blutkörperchen: Leukopenie) und Auswirkungen auf die Leberfunktion (kurzzeitige Erhöhung der Enzyme, die Transaminasen genannt werden) zeigen.

Zu den anderen Nebenwirkungen gehören:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Hautausschlag: Juckreiz, Nesselsucht (Urtikaria), allergische Hautreaktion, Blasenbildung auf der Haut, Entzündung der Haut.
- Erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht.
- Vorübergehende Sehstörungen.
- Andere Veränderungen in Labortests: erhöhte Konzentrationen der weißen Blutkörperchen, die als Eosinophile bezeichnet werden (Hypereosinophilie), leichte bis schwere Verminderung von Blutbestandteilen, die als Blutplättchen bezeichnet werden (Thrombozytopenie), was zu Blutungen unter der Haut (Purpura) führen kann.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AMGLIDIA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen verwenden. Die Flasche fest verschlossen halten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AMGLIDIA enthält

- Der Wirkstoff ist: Glibenclamid. Jeder ml enthält 6 mg Glibenclamid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Xanthangummi, Hyetellose, Milchsäure, gereinigtes Wasser, Natriumcitrat und Natriumbenzoat (E211) (siehe Abschnitt 2 „AMGLIDIA enthält Natrium und Benzoat“).

Wie AMGLIDIA aussieht und Inhalt der Packung

AMGLIDIA ist eine weiße und geruchslose Suspension zum Einnehmen.

Jeder Umkarton enthält:

- 1 Flasche mit 30 ml Suspension zum Einnehmen.
- eine 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (dünn und klein) **oder** eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (dick und lang), je nach der verschriebenen Dosis und dem anzuwendenden Volumen. Die Spritze ist in einem durchsichtigen Beutel verpackt.
- einen Adapter.

Pharmazeutischer Unternehmer

AMMTek
15 rue Béranger
75003 Paris
Frankreich

Hersteller

Unither Développement Bordeaux
ZA Tech-Espace, Avenue Toussaint-Catros
33185 Le Haillan
Frankreich

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 Avenue du midi
63800 Cournon d'Auvergne
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen Glibenclamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde ausschließlich Ihrem Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

7. Was ist AMGLIDIA und wofür wird es angewendet?
8. Was sollten Sie vor der Anwendung von AMGLIDIA beachten?
9. Wie ist AMGLIDIA anzuwenden?
10. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
11. Wie ist AMGLIDIA aufzubewahren?
12. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AMGLIDIA und wofür wird es angewendet?

AMGLIDIA enthält den Wirkstoff Glibenclamid, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Sulfonylharnstoffe genannt werden; diese werden zur Senkung des Blutzuckers (der Blutglucose) angewendet.

AMGLIDIA wird bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung von Diabetes angewendet, der bei der Geburt auftritt (dieser wird als neonataler Diabetes mellitus bezeichnet). Neonataler Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, bei der der Körper des Kindes nicht genügend Insulin freisetzt, um den Blutzuckerspiegel zu regulieren; AMGLIDIA wird nur bei Patienten angewendet, die noch zu einem gewissen Grad Insulin produzieren können.

Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid wirken nachweislich bei bestimmten genetischen Mutationen, die für die Entstehung von neonatalem Diabetes verantwortlich sind.

Dieses Arzneimittel ist eine Suspension zum Einnehmen (Gabe über den Mund); dies ist im Vergleich zu regulären Insulininjektionen eine angenehmere Behandlung für Neugeborene und junge Kinder.

Wenn Sie sich Ihr Kind nach einigen Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlt, wenden Sie sich an einen Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AMGLIDIA beachten?

AMGLIDIA darf nicht angewendet werden,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Glibenclamid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind Ketoazidose hat (hohe Konzentrationen von sauren Stoffen, die Ketone genannt werden, im Blut).
- wenn Ihr Kind an Porphyrie leidet (Unvermögen, Chemikalien im Körper, die Porphyrine genannt werden, abzubauen).

- wenn Ihr Kind mit Bosentan behandelt wird, einem Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit der Blutzirkulation.
- wenn Ihr Kind an einer schweren Nierenfunktionsstörung leidet.
- wenn Ihr Kind an einer schweren Leberfunktionsstörung leidet.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihr Kind AMGLIDIA erhält.

Der Blutzuckerspiegel Ihres Kindes kann nach der Einnahme von AMGLIDIA zu weit absinken (Hypoglykämie). Informieren Sie den Arzt, wenn Ihr Kind blass ist, schwitzt, einen unregelmäßigen Herzrhythmus hat oder orientierungslos, verwirrt oder unansprechbar wirkt.

Bitten Sie Ihren Arzt festzulegen, wie oft der Blutzucker im Kapillarblut kontrolliert werden sollte.

G6PD ist ein Enzym, das an der Verstoffwechslung von Zucker beteiligt ist. Wenn Ihr Kind einen Mangel am G6PD-Enzym aufweist, kann nach der Einnahme von AMGLIDIA ein abnormaler Zerfall von roten Blutkörperchen (akute hämolytische Anämie) auftreten.

Informieren Sie den Arzt, wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Kind von G6PD-Mangel betroffen ist, und kontaktieren Sie ihn, wenn Sie feststellen, dass Ihr Kind blasser als gewöhnlich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind an einer Nieren- oder Lebererkrankung leidet.

Kinder und Jugendliche

AMGLIDIA ist bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern anzuwenden. Jugendliche benötigen diese Formulierung mit Suspension zum Einnehmen nicht.

Einnahme von AMGLIDIA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, dass es andere Arzneimittel einnimmt.

Wechselwirkungen von AMGLIDIA mit anderen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Arzneimittel	Mögliche Wirkungen
ACE-Hemmer (zur Behandlung von Bluthochdruck, wie z. B. Captopril und Enalapril)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Acetazolamid (zur Behandlung eines Glaukoms)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Adrenalin (Epinephrin) und andere Sympathomimetika (zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen sowie von Herz-Kreislauf-Stillstand und Asthma)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Alkohol (in Arzneimitteln enthaltener Alkohol)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Erhöhte Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
Anabole Steroide und männliche Geschlechtshormone (wie Testosteronanthat, zur Behandlung von Testosteronmangel)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Barbiturate (wie Phenobarbital, zur Behandlung von Epilepsie)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Betarezeptorenblocker (wie Propanolol zur Behandlung von Bluthochdruck, zur Kontrolle eines unregelmäßigen oder schnellen Herzschlags; dienen der	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels niedrige Blutzuckerspiegel können maskiert (verdeckt) werden

Arzneimittel	Mögliche Wirkungen
Vorbeugung eines zusätzlichen Herzinfarkts)	
Biguanide (wie Metformin) zur Behandlung von Diabetes mellitus	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Bosentan zur Behandlung von Bluthochdruck in den Blutgefäßen zwischen dem Herzen und der Lunge.	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels (siehe Abschnitt 2 „AMGLIDIA darf nicht angewendet werden,“)
Calciumkanalblocker (wie Nifedipin, zur Behandlung von Bluthochdruck)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Chloramphenicol (zur Einnahme) ist ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen.	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Ciclosporin zur Vorbeugung der Abstoßung eines transplantierten Organs	Erhöhte Toxizität von Ciclosporin
Cimetidin zur Linderung der Symptome von Geschwüren im Magen und im Zwölffingerdarm, gastro-ösophagealer Refluxkrankheit und dem Zollinger-Ellison-Syndrom	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Clarithromycin ist ein Antibiotikum zur Behandlung bestimmter Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Clonidin zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Colesevelam zur Senkung des Cholesterinspiegels	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
Kortikosteroide (wie Prednison, Prednisolon), die bei verschiedenen Anwendungsgebieten eingesetzt werden, wie z. B. bei Entzündungen und Asthma	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Cumarin-Derivate (wie Dicoumarol, Acenocoumarol) zur Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Gabe einer falschen Dosierung von Cumarin-Derivaten
Cyclophosphamide zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Diazoxid zur Behandlung eines niedrigen Blutzuckerspiegels	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Disopyramid zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlags	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Diuretika (wie Furosemid, Hydrochlorothiazid) zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Fibrate (wie Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, zur Senkung der Fettspiegel)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Fluoxetin zur Behandlung von Depression und Angststörungen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Glucagon zur Behandlung eines hohen Blutzuckerspiegels	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Guanethidin zur Behandlung von Bluthochdruck	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels
H2-Rezeptorantagonisten zur Reduzierung der Magensäure (wie Ranitidin) zur Linderung der Symptome von Geschwüren	Falsche Einstellung des Plasmaglucoosespiegels

Arzneimittel	Mögliche Wirkungen
im Magen und im Zwölffingerdarm, gastro-ösophagealer Refluxkrankheit und dem Zollinger-Ellison-Syndrom	
Heparin zur Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Ifosfamid zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Insulin zur Senkung des Blutzuckerspiegels	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Isoniazid zur Behandlung von Tuberkulose	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Hohe Dosen von Abführmitteln (wie Macrogol)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
MAO-Hemmer (wie Iproniazid) zur Behandlung von Depression	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Miconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Nikotinsäure (in hohen Dosen) zur Senkung hoher Spiegel von Cholesterin und Triglyceriden (fettähnlichen Substanzen im Blut)	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Östrogene (wie 17-Beta-Östradiol) zur hormonellen Behandlung	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Andere Antidiabetika zum Einnehmen (wie Metformin) zur Senkung des Blutzuckerspiegels	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Pentoxifyllin zur Verbesserung der peripheren Blutzirkulation	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Phenothiazin-Derivate (wie Chlorpromazin) zur Behandlung von Schizophrenie und anderen Psychosen	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Phenytoin zur Behandlung von Epilepsie	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Probenecid zur Behandlung von Gicht und Gichtarthritis	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Progestogene (wie Desogestrel, Dydrogesteron) zur hormonellen Behandlung	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Chinolon-Antibiotika (wie Nalidixinsäure und Ciprofloxacin) zur Behandlung von Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Rifampicin zur Behandlung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Sulfamethoxazol mit Trimethoprim (Cotrimoxazol) zur Behandlung von Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Schilddrüsenhormone (wie L-Thyroxin) zur hormonellen Behandlung	Erhöhte Blutzuckerspiegel
Salicylate (wie Aminosalicylsäure und Paraaminosalicylsäure, zur Behandlung von Tuberkulose)	Zu niedrige Blutzuckerspiegel
Tetracyclin-Antibiotika (wie Doxycyclin und Minocyclin) zur Behandlung von Infektionen	Zu niedrige Blutzuckerspiegel

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, dass es andere Arzneimittel einnimmt.

Einnahme von AMGLIDIA zusammen mit Alkohol

Sowohl akuter als auch chronischer Alkoholkonsum kann zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glibenclamid oder zu einer gefährlichen Verstärkung dieser Wirkung durch Verzögerung seiner metabolischen Inaktivierung führen. Unter anderem sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Alkohol und Glibenclamid Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Beschwerden in Brust und Unterleib und allgemeine katerähnliche Symptome aufgetreten. Der Konsum von Alkohol bei gleichzeitiger Anwendung von Glibenclamid sollte vermieden werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel darf nur bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung des neonatalen Diabetes mellitus angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Schwangeren vorgesehen; Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten ihren Arzt informieren. Bei diesen Patientinnen wird eine Umstellung der Behandlung auf Insulin empfohlen.

Es scheint möglich, während der Behandlung mit Glibenclamid zu stillen, jedoch ist als Vorsichtsmaßnahme eine Überwachung des Blutzuckerspiegels des vollständig gestillten Säuglings ratsam.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glibenclamid kann das Risiko eines niedrigen Blutzuckerspiegels erhöhen und daher Einfluss auf die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen, zur sonstigen Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen haben.

AMGLIDIA enthält Natrium und Benzoat

Dieses Arzneimittel enthält 2,80 mg Natrium pro ml. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Ernährung einhalten müssen, zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzoat pro ml der Suspension zum Einnehmen. Benzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

3. Wie ist AMGLIDIA anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die Therapie mit Glibenclamid sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit sehr früh einsetzendem Diabetes mellitus erfahrenen Arzt begonnen werden.

Die AMGLIDIA-Dosis ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und wird vom Arzt als Menge (Volumen) in ml Suspension zum Einnehmen berechnet, die mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (entweder 1-ml- oder 5-ml-Spritze) abzumessen ist, welche mit dem Arzneimittel bereitgestellt wird. Ihr Arzt wird die konkrete Darreichungsform und Stärke, einschließlich der speziellen zu verwendenden Spritze, verschreiben. Verwenden Sie keine andere Spritze für die Gabe von AMGLIDIA.

Es ist wichtig, dass Sie die Dosen von AMGLIDIA oder Insulin nicht eigenständig anpassen, es sei denn, Sie wurden vom Arzt Ihres Kindes konkret dazu angewiesen.

Achten Sie darauf, die richtige Stärke des Arzneimittels und die von Ihrem Arzt verschriebene korrekte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden, um zu vermeiden, dass versehentlich zu große oder zu geringe Mengen gegeben werden.

Die Anfangsdosis von AMGLIDIA beträgt 0,2 mg Glibenclamid je Kilogramm (kg) Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen zu je 0,1 mg/kg. Mit zunehmender Dosis ist es in der Regel möglich, die Insulindosis, die der Patient bereits erhält, zu reduzieren und schließlich abzusetzen.

Bei Bedarf können, basierend auf einer Messung des Blutzuckers und gemäß den Titrationsempfehlungen des überweisenden Arztes, höhere AMGLIDIA-Dosen gegeben werden.

Bei leichtem Erbrechen wird von Ihrem Arzt ein Arzneimittel gegen Erbrechen verschrieben, und die Behandlung mit AMGLIDIA kann fortgesetzt werden.

Gemäß den allgemeinen Empfehlungen für solche Situationen kann eine neue Dosis gegeben werden, wenn das Erbrechen weniger als 30 Minuten nach der Gabe von AMGLIDIA stattfindet. Wenn das Erbrechen mehr als 30 Minuten nach der Gabe von AMGLIDIA stattfindet, sollte keine neue Dosis gegeben werden. Fragen Sie in solchen Situationen stets den Arzt Ihres Kindes um Rat.

Bei schwerem Erbrechen sollte der behandelnde Arzt den Patienten engmaschig hinsichtlich einer Ketonämie und Ketonurie überwachen. Der Arzt kann die Insulintherapie wieder einleiten, wenn festgestellt wurde, dass die Ketonämie bzw. Ketonurie für das schwere Erbrechen verantwortlich war. Wenn das Kind nicht in der Lage ist, Nahrung oder Getränke aufzunehmen, sollte es in die Notaufnahme eingeliefert werden, um dort eine Insulin- und Glucoseperfusion zu erhalten, bis nicht mehr erbrochen wird.

Art der Anwendung

Verabreichen Sie das Arzneimittel stets 15 Minuten vor dem Füttern. Das Arzneimittel sollte jeden Tag zur selben Uhrzeit gegeben werden.

Wenn gestillt wird, empfiehlt es sich, die Suspension 15 Minuten vor dem Stillen des Kindes anzuwenden.

Dieses Arzneimittel ist eine gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen, die mit einer mit Markierungen versehenen Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu geben ist. Es sollte ausschließlich die im Karton enthaltene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Die 1-ml-Spritze ist dünn und klein und in Schritten von 0,05 ml eingeteilt. Die 5-ml-Spritze ist dick und lang und in Schritten von 0,1 ml eingeteilt.

Hinweise für den Gebrauch

Die Dosis wird abgemessen, indem der Kolben der Spritze zurückgezogen wird, bis er die Markierung für die Dosis erreicht, die der Arzt für Ihr Kind verschrieben hat. Diese Dosis kann bei Bedarf nach 6 Stunden erneut gegeben werden, wobei 4 Dosen pro Tag grundsätzlich nicht überschritten werden dürfen.

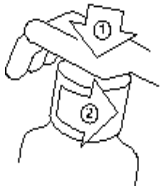
Wenn das Kind wach ist, positionieren Sie es in halbsitzender Position so in Ihrer Armbeuge, dass der Kopf des Kindes auf Ihrem Arm aufliegt.

Führen Sie die Spritze ca. 1 cm weit in den Mund des Kindes ein und legen Sie sie an das Innere der Wange an; lassen Sie das Kind saugen. Wenn das Kind nicht saugt, drücken Sie den Kolben der Spritze langsam hinunter, sodass die Suspension in den Mund tröpfelt.

Legen Sie das Kind nicht direkt nach der Anwendung hin. Es wird empfohlen zu warten, bis das Kind das Arzneimittel geschluckt hat, bevor es wieder eine Liegeposition einnimmt.

Bei der ersten Anwendung

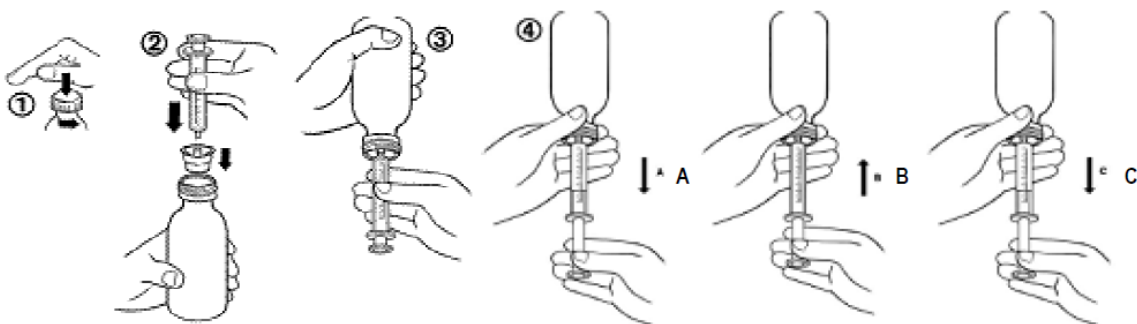
5. Öffnen Sie die Flasche, indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach unten drücken und abschrauben.



6. Setzen Sie den Adapter fest in die Flasche ein; die Flasche ist dabei aufrecht zu halten.
7. Setzen Sie den Schraubdeckel wieder auf die Flasche mit dem Adapter.
8. Drehen Sie den Schraubdeckel wieder fest, damit der Adapter fest in die Flasche geschoben wird.

Bei jeder Anwendung

10. Die Flasche muss vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Das Arzneimittel wird als gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen gegeben; dabei ist eine spezielle Spritze mit Markierung zu verwenden.
 11. Öffnen Sie die Flasche, indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach unten drücken und abschrauben (Abbildung 1).
 12. Halten Sie die Flasche aufrecht und führen Sie die Spritze fest in den auf der Flasche angebrachten Adapter ein (Abbildung 2).
 13. Drehen Sie die Flasche mit der Spritze auf den Kopf (Abbildung 3).
 14. Ziehen Sie den Kolben zurück, um das gewünschte Volumen zu entnehmen (Abbildung 4A). Drücken Sie anschließend den Kolben hinein, um möglichst viele Luftblasen aus der Spritze zu entfernen (Abbildung 4B). Ziehen Sie schließlich den Kolben bis zu der Markierung zurück, die der verschriebenen Dosis in ml entspricht (Abbildung 4C).
- Hinweis: Wenn Luft in die Spritze gelangt, leeren Sie die Spritze in die Flasche aus und beginnen Sie den Vorgang von neuem.*
15. Stellen Sie die Flasche mit der Spritze aufrecht hin.
 16. Entfernen Sie die Spritze aus dem Adapter. Geben Sie die Spritze in den Mund des Kindes und drücken Sie den Kolben hinunter, um das Arzneimittel langsam in den Mund zu geben.
 17. Verschließen Sie die Flasche, indem Sie den Schraubdeckel auf dem Adapter fest zudrehen. Die Flasche muss nach jeder Verwendung verschlossen werden und darf **höchstens 30 Tage** aufbewahrt werden.
 18. Die Spritze muss nach jedem Gebrauch gründlich mit Wasser abgespült, trockengewischt und anschließend wieder in den Karton des Arzneimittels gegeben werden. Die Applikationspritze für Zubereitungen zum Einnehmen sollte ausschließlich mit diesem Arzneimittel verwendet werden.



Wenn Sie Ihrem Kind eine größere Menge von AMGLIDIA gegeben haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Krankenhausapotheker auf.

Es besteht das Risiko einer Hypoglykämie. Kontrollieren Sie den Blutzucker Ihres Kindes im Kapillarblut und befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 4.

Wenn Sie die Gabe von AMGLIDIA vergessen haben

Wenn Sie die Gabe von AMGLIDIA vergessen, besteht das Risiko eines hohen Blutzuckerspiegels.

Sie müssen den Blutzuckerspiegel (Blutzucker im Kapillarblut) Ihres Kindes kontrollieren und AMGLIDIA geben, sobald Sie bemerken, dass Sie die Anwendung vergessen haben. Wenn der Blutzuckerspiegel im Kapillarblut Ihres Kindes 3 g/l (bzw. 300 mg/dl oder 16,5 mmol/l) übersteigt, prüfen Sie mittels Fingerstich- oder Urinstreifentest (je nach Empfehlung des Arztes Ihres Kindes), ob eine Ketonurie vorliegt. Wenn eine Ketonurie festgestellt wird, müssen Sie entsprechend dem zuvor mit dem Arzt Ihres Kindes festgelegten Verfahren unverzüglich Insulin injizieren und den Arzt oder sein Team um Rat fragen.

Verabreichen Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von AMGLIDIA abbrechen

Es besteht das Risiko eines hohen Blutzuckerspiegels.

Sie sollten den Blutzuckerspiegel Ihres Kindes (Blutzuckerspiegel im Kapillarblut) kontrollieren. Diabetes-Symptome können erneut auftreten und zu einer ernsten Störung des Stoffwechsels des Körpers mit hohen Ketonwerten im Blut (Ketoazidose), Dehydration und Störung des Säurehaushalts im Körper führen. Daher dürfen Sie das Arzneimittel niemals ohne Rücksprache mit dem für Ihr Kind zuständigen Arzt absetzen. Lassen Sie sich von Ihrem Arzt beraten.

Sie werden gebeten, übrige AMGLIDIA-Suspension zum Einnehmen zu jedem Arzttermin mitzubringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie) (sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Wenn Sie AMGLIDIA einnehmen, besteht die Gefahr eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Die Anzeichen eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels sind unter anderem:

- Schüttelfrost, Schwitzen, starke Angstgefühle oder Verwirrtheit, schneller Herzschlag
- übermäßiger Hunger, Kopfschmerzen

Wenn Ihr Kind blass wird, schwitzt, einen unregelmäßigen Herzschlag hat oder orientierungslos, verwirrt oder unansprechbar wirkt, kann dies darauf hinweisen, dass der Blutzucker des Kindes zu niedrig ist; schaffen Sie zunächst wie unten erläutert Abhilfe und sprechen Sie anschließend mit dem Arzt Ihres Kindes, um die AMGLIDIA-Dosis anzupassen.

Das Risiko eines niedrigen Blutzuckerspiegels ist erhöht, wenn das Arzneimittel ohne eine Mahlzeit oder in Kombination mit Alkohol oder bestimmten Arzneimitteln eingenommen wird. Einem derartigen Fall von niedrigem Blutzucker ist zu begegnen, indem Zucker über den Mund gefolgt von einer (Zwischen-)Mahlzeit eingenommen wird. Bei sehr niedrigem Blutzucker mit Auswirkungen auf das Bewusstsein sollte der Notruf gewählt und eine intravenöse Glucose-Injektion gegeben werden. Nach einem derart schwerwiegenden Fall von Hypoglykämie sollte die Familie mit dem Kind den Arzt des Kindes aufsuchen, um die Angemessenheit der Dosis der Glibenclamid-Suspension zu überprüfen.

Allergische Reaktionen

Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen hervorrufen, die in einzelnen Fällen schwerwiegend sein können, einschließlich Atemnot, niedriger Blutdruck und Schock. Wenn diese Symptome bei Ihrem Kind auftreten, sollten Sie unverzüglich die nächstgelegene Notaufnahme aufsuchen.

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen)
- Erbrechen
- Magenschmerzen (Dyspepsie)

Zahnprobleme (häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verfärbung der Zähne

Auffällige Ergebnisse in Bluttests (sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Laborblutuntersuchungen können Veränderungen in den Blutkörperchen (Abnahme der weißen Blutkörperchen: Leukopenie) und Auswirkungen auf die Leberfunktion (kurzzeitige Erhöhung der Enzyme, die Transaminasen genannt werden) zeigen.

Zu den anderen Nebenwirkungen gehören:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Hautausschlag: Juckreiz, Nesselsucht (Urtikaria), allergische Hautreaktion, Blasenbildung auf der Haut, Entzündung der Haut.
- Erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht.
- Vorübergehende Sehstörungen.
- Andere Veränderungen in Labortests: erhöhte Konzentrationen der weißen Blutkörperchen, die als Eosinophile bezeichnet werden (Hypereosinophilie), leichte bis schwere Verminderung von Blutbestandteilen, die als Blutplättchen bezeichnet werden (Thrombozytopenie), was zu Blutungen unter der Haut (Purpura) führen kann.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AMGLIDIA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen verwenden. Die Flasche fest verschlossen halten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AMGLIDIA enthält

- Der Wirkstoff ist: Glibenclamid. Jeder ml enthält 0,6 mg Glibenclamid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Xanthangummi, Hyetellose, Milchsäure, gereinigtes Wasser, Natriumcitrat und Natriumbenzoat (E211) (siehe Abschnitt 2 „AMGLIDIA enthält Natrium und Benzoat“).

Wie AMGLIDIA aussieht und Inhalt der Packung

AMGLIDIA ist eine weiße und geruchslose Suspension zum Einnehmen.

Jeder Umkarton enthält:

- 1 Flasche mit 30 ml Suspension zum Einnehmen.
- eine 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (dünn und klein) **oder** eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (dick und lang), je nach der verschriebenen Dosis und dem anzuwendenden Volumen. Die Spritze ist in einem durchsichtigen Beutel verpackt.
- einen Adapter.

Pharmazeutischer Unternehmer

AMMTek
15 rue Béranger
75003 Paris
Frankreich

Hersteller

Unither Développement Bordeaux
ZA Tech-Espace, Avenue Toussaint-Catros
33185 Le Haillan
Frankreich

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 Avenue du midi
63800 Cournon d'Auvergne
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.