

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glimepirid Hexal 1 mg - Tabletten
Glimepirid Hexal 2 mg - Tabletten
Glimepirid Hexal 3 mg - Tabletten
Glimepirid Hexal 4 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glimepirid Hexal 1 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 1 mg Glimepirid.
Glimepirid Hexal 2 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 2 mg Glimepirid.
Glimepirid Hexal 3 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 3 mg Glimepirid.
Glimepirid Hexal 4 mg – Tabletten: 1 Tablette enthält 4 mg Glimepirid.

Glimepirid Hexal 1 mg – Tabletten: Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 68,98 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette
Glimepirid Hexal 2 mg – Tabletten: Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 137,2 mg Lactose-Monohydrat und 0,4 mg Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132) pro Tablette
Glimepirid Hexal 3 mg – Tabletten: Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 136,95 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette
Glimepirid Hexal 4 mg – Tabletten: Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 275,7 mg Lactose-Monohydrat und 0,3 mg Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132) pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Glimepirid Hexal 1 mg – Tabletten: Hellrote, flache, längliche Tabletten mit Bruchrille und der Prägung G | 1 auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Glimepirid Hexal 2 mg – Tabletten: Hellgrüne, flache, längliche Tabletten mit Bruchrille und der Prägung G | 2 auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Glimepirid Hexal 3 mg – Tabletten: Hellgelbe, flache, längliche Tabletten mit Bruchrille und der Prägung G | 3 auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Glimepirid Hexal 4 mg – Tabletten: Hellblaue, flache, längliche Tabletten mit Bruchrille und der Prägung G | 4 auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

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

Glimepirid wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Basis einer ausreichenden Diabetes-Behandlung sind eine adäquate Diät, regelmäßige körperliche Aktivität sowie regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnwerte. Orale Antidiabetika oder Insulin können ein Nicht-Einhalten der empfohlenen Diät durch den Patienten nicht kompensieren.

Die Dosierung wird aufgrund der Blut- und Harnzuckerwerte festgelegt.

Für die verschiedenen Dosierungen sind geeignete Tablettenstärken erhältlich.

Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Wird bei dieser Dosis eine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt, wird diese Dosierung in der Therapie beibehalten.

Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung wird die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht.

Bei Dosen von täglich mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag konnte nur in Einzelfällen eine Verbesserung erzielt werden. Die maximale Dosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag.

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Normalerweise ist eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend.

Es wird eine Einnahme unmittelbar vor oder während des Frühstücks empfohlen bzw. unmittelbar vor oder während der ersten größeren Hauptmahlzeit, wenn kein Frühstück eingenommen wurde. Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, darf die nächstfolgende Dosis auf keinen Fall entsprechend erhöht werden.

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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

Während der Behandlung kann der Glimepirid-Bedarf sinken, da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer erhöhten Insulin-Empfindlichkeit einhergeht.

Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, muss daher rechtzeitig eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden.

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

Wechsel von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Glimepirid

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid ist grundsätzlich möglich. Bei einem Wechsel auf Glimepirid müssen die Stärke und die Halbwertszeit der bisherigen Medikation berücksichtigt werden.

In einigen Fällen, insbesondere bei Antidiabetika mit einer längeren Halbwertszeit (z. B. Chlorpropamid), ist eine Auswaschphase von wenigen Tagen ratsam, um das Risiko hypoglykämischer Reaktionen aufgrund des additiven Effekts zu vermindern.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Je nach Ansprechen kann die Glimepirid - Dosis schrittweise erhöht werden, wie weiter oben beschrieben.

Wechsel von Insulin auf Glimepirid

In den Ausnahmefällen, in denen Typ-2-Diabetiker mit Insulin behandelt werden, kann ein Wechsel auf Glimepirid angezeigt sein.

Der Wechsel soll unter enger ärztlicher Überwachung vorgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Glimepirid an Patienten unter 8 Jahren vor. Begrenzte Daten für die Anwendung einer Glimepirid-Monotherapie an Kindern und Jugendlichen von 8 bis 17 Jahren liegen vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die verfügbare Information zur Sicherheit und Wirksamkeit in der pädiatrischen Population ist insgesamt nicht ausreichend, sodass die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

Glimepirid ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Diabetes-mellitus Typ 1
- diabetischem Koma,
- Ketoazidose
- schweren Störungen der Nieren- bzw. Leberfunktion: Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist eine Umstellung auf Insulin erforderlich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glimepirid ist unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit einzunehmen.

Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen bzw. ausgelassen, kann die Behandlung mit Glimepirid zu Hypoglykämien führen.

Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Verminderung des Reaktionsvermögens, Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit, Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Konvulsionen, Somnolenz, Bewusstseinsverlust bis hin zu Koma, oberflächliche Atmung und Bradykardie. Zusätzlich können auch Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation bestehen wie Schwitzen, feuchtkalte Haut, Angst, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.

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

Durch die unverzügliche Verabreichung von Kohlenhydraten (Zucker) können diese Symptome fast immer rasch kontrolliert werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.

Von anderen Sulfonylharnstoffen ist bekannt, dass eine Hypoglykämie trotz zunächst erfolgreicher Gegenmaßnahmen wieder auftreten kann.

Bei einer schweren oder verlängerten Hypoglykämie, die mit der üblichen Gabe von Zucker nur vorübergehend beherrscht werden kann, ist eine sofortige ärztliche Behandlung, gegebenenfalls auch stationäre Behandlung, erforderlich.

Folgende Faktoren können eine Hypoglykämie begünstigen:

- mangelnde Bereitschaft oder (meist bei älteren Patienten) mangelnde Fähigkeit zur Mitarbeit
- schlechter Ernährungszustand, unregelmäßig eingenommene oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden
- Änderungen in der Diät
- Unausgewogenheit zwischen körperlicher Bewegung und Kohlenhydrataufnahme
- Alkoholkonsum, insbesondere, wenn Mahlzeiten ausgelassen wurden
- Nierenfunktionsstörung
- schwere Leberfunktionsstörungen
- Überdosierung von Glimepirid
- bestimmte, nicht kompensierte Störungen des endokrinen Systems, die den Kohlenhydratstoffwechsel bzw. den Gegenregulationsmechanismus einer Hypoglykämie beeinflussen (z.B. bei bestimmten Schilddrüsenfunktionsstörungen und bei Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz)
- gleichzeitige Einnahme bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5)

Während der Therapie mit Glimepirid sind regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnzuckerwerte erforderlich. Zusätzlich wird die Bestimmung von glykolysiertem Hämoglobin empfohlen.

Weiters sind während der Behandlung mit Glimepirid die Leberfunktion und das Blutbild (vor allem die Leukozyten und Thrombozyten) regelmäßig zu überprüfen.

In Stresssituationen (z.B. nach Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten) kann vorübergehend eine Umstellung auf Insulin notwendig sein.

Es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung mit Glimepirid bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen bzw. bei Dialysepatienten vor. Daher ist bei diesen Patienten eine Umstellung auf Insulin angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Werden Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel mit Sulfonylharnstoffen behandelt, kann es zu einer hämolytischen Anämie kommen. Da Glimepirid zur Klasse der Sulfonylharnstoffe gehört, sollen diese Patienten besonders überwacht und eine alternative, nicht auf Sulfonylharnstoffen beruhende, Behandlung in Betracht gezogen werden.

Glimepirid Hexal enthält Lactose, Natrium und Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132).

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Glimepirid Hexal 2 mg und 4 mg – Tabletten zusätzlich:

Dieses Arzneimittel enthält Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132), welcher allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Glimepirid gemeinsam mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen, kann sowohl eine unerwünschte Verstärkung als auch eine Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glimepirid auftreten.

Aus diesem Grund sollen andere Arzneimittel nur mit dem Einverständnis des behandelnden Arztes (oder auf ärztliche Verschreibung) eingenommen werden.

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

In der Literatur zeigten die Ergebnisse einer in vivo-Wechselwirkungsstudie, dass die AUC von Glimepirid durch Fluconazol, einem der potentesten CYP2C9-Hemmer, ungefähr um das 2-Fache erhöht wird.

Aufgrund der Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen können folgende Wechselwirkungen auftreten:

Eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung und damit verbundene, mögliche hypoglykämische Reaktionen können unter der gleichzeitigen Gabe von einem der folgenden Arzneimittel auftreten, wie:

- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon
- Insulin und orale Antidiabetika, wie z.B. Metformin
- Salicylate und p-amino-Salicylsäure
- Steroidanabolika und männliche Sexualhormone
- Chloramphenicol, bestimmte langwirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolon-Antibiotika und Clarithromycin
- Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ
- Fenfluramin
- Disopyramid
- Fibrate

- ACE-Hemmer
- Fluoxetin, MAO-Hemmer
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
- Sympatholytika
- Cyclophosphamid, Trophosphamid und Iphosphamid
- Miconazol, Fluconazol
- Pentoxifyllin (parenteral in hohen Dosen)
- Tritoqualin

Eine Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung und eine damit verbundene Erhöhung der Blutzuckerspiegel, kann bei gleichzeitiger Gabe von einem der folgenden Arzneimittel auftreten, wie:

- Östrogene und Gestagene
- Saluretika, Thiaziddiuretika
- schilddrüsenstimulierende Mittel, Glukokortikoide
- Phenothiazin - Derivate, Chlorpromazin
- Adrenalin und Sympathomimetika
- Nikotinsäure (in hohen Dosen) und Nikotinsäure-Derivate
- Laxanzien (bei Langzeitanwendung)
- Phenytoin, Diazoxid
- Glukagon, Barbiturate und Rifampicin
- Acetazolamid

H₂-Antagonisten, Beta-Blocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung führen. Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Beta-Blockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation der Hypoglykämie abgeschwächt sein oder völlig fehlen.

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

Glimepirid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten entweder verstärken oder vermindern.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Diabetes:

Abnormale Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft sind mit einer höheren Inzidenz kongenitaler Anomalien und einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Daher müssen die Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft engmaschig überwacht werden, um ein teratogenes Risiko zu vermeiden. In diesen Fällen muss auf Insulin umgestellt werden. Diabetikerinnen, die eine Schwangerschaft planen, müssen ihren behandelnden Arzt unbedingt darüber informieren.

Risiko im Zusammenhang mit Glimepirid:

Es gibt keine entsprechenden Daten über die Verabreichung von Glimperid an schwangere Frauen. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität, die wahrscheinlich auf den pharmakologischen Wirkmechanismus von Glimperid (Hypoglykämie) zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Daher soll Glimperid während der gesamten Schwangerschaft nicht verwendet werden.

Wenn während einer Behandlung mit Glimperid eine Schwangerschaft geplant wird oder eine solche eintritt, soll die Patientin so früh wie möglich auf Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Beim Menschen ist über die Ausscheidung in die Muttermilch nichts bekannt. Glimperid wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Da andere Sulfonylharnstoffe in die Muttermilch ausgeschieden werden und da bei gestillten Säuglingen das Risiko einer Hypoglykämie besteht, wird vom Stillen während einer Behandlung mit Glimperid abgeraten.

Fertilität

Es liegen uns keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann als Folge einer Hypo- oder Hyperglykämie bzw. beispielsweise aufgrund einer visuellen Beeinträchtigung, vermindert sein. Dies kann vor allem in Situationen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind, ein Risiko darstellen (z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen).

Dem Patienten ist anzuraten, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung der Warnsymptome einer Hypoglykämie besonders wichtig. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen überhaupt ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Untersuchungen basieren auf der Erfahrung mit Glimperid und anderen Sulfonylharnstoffen. Sie sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet.

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Sehr selten: $< 1/10\ 000$

Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythrozytopenie, hämolytische Anämie sowie Panzytopenie, die im Allgemeinen nach Therapieabbruch reversibel sind.

Nicht bekannt: schwere Thrombozytopenie mit einer Plättchenzahl unter $10.000/\mu\text{l}$ und thrombozytischer Purpura.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: leukozytoklastische Vaskulitis, milde Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu schweren Zuständen mit Dyspnoe, Blutdruckabfall bis hin zum Schock führen können.

Nicht bekannt: Kreuzreaktionen mit Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder verwandten Substanzen sind möglich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypoglykämie

Diese hypoglykämischen Reaktionen, die meist unmittelbar nach der Einnahme auftreten, können sehr schwer verlaufen und sind nicht in allen Fällen leicht zu beherrschen. Wie bei jeder medikamentösen Diabetes Therapie, hängt die Häufigkeit des Auftretens einer Hypoglykämie von individuellen Faktoren wie z.B. Diätgewohnheiten oder Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: aufgrund der sich ändernden Glucosespiegel, können insbesondere zu Therapiebeginn Sehstörungen vorübergehend auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Dysgeusie.

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchblähungen, abdominale Beschwerden und Bauchschmerzen, die selten zu einem Abbruch der Therapie führen können.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Nicht bekannt: Erhöhung der Leberenzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Alopezie.

Nicht bekannt: Es können Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Pruritus, Ausschlag, Urtikaria und Photosensibilität auftreten.

Untersuchungen

Selten: Gewichtszunahme.

Sehr selten: Verminderung der Natriumkonzentration im Blut.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach Einnahme einer Überdosis kann eine Hypoglykämie auftreten, die 12 bis 72 Stunden anhalten und nach anfänglicher Besserung wieder auftreten kann. Die Symptome dafür können erst 24 Stunden nach der Einnahme auftreten. Daher wird generell eine stationäre Überwachung des Patienten empfohlen.

Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Beschwerden sind möglich. Weiters wird eine Hypoglykämie meist von neurologischen Symptomen wie Unruhe, Tremor, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Koma und Konvulsionen begleitet.

Maßnahmen

In erster Linie ist eine weitere Resorption von Glimepirid im Organismus zu verhindern, und zwar durch induziertes Erbrechen sowie durch Verabreichung von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans) in Wasser oder Limonade.

Wurde eine große Menge Glimepirid eingenommen, ist eine Magenspülung vorzunehmen, gefolgt von Aktivkohle und Natriumsulfat.

Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung angezeigt.

Es muss so rasch wie möglich mit der Verabreichung von Glucoselösung begonnen werden, gegebenenfalls mit einer intravenösen Bolusgabe von 50 ml einer 50%-igen Glucoselösung und anschließender Infusion einer 10%-igen Glucoselösung unter ständiger Kontrolle des Blutzuckers. Die weitere Behandlung erfolgt symptomorientiert.

Kinder und Jugendliche

Besonders bei der Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von Glimepirid bei Kleinkindern und Kindern muss die Dosierung der Glukose, im Hinblick auf das Risiko der Entstehung einer bedrohlichen Hyperglykämie, sorgfältig durchgeführt werden. Die Blutzuckerspiegel müssen engmaschig überprüft werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Wirkmechanismus

Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen beruht dieser Effekt auf einem gesteigerten Ansprechen der Betazellen des Pankreas auf den physiologischen Glukosereiz. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapankreatische Wirkungen zu haben, wie sie auch für andere Sulfonylharnstoffe angenommen werden.

Insulinfreisetzung

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle in der Betazellmembran.

Das Schließen der Kaliumkanäle führt zu einer Depolarisation der Betazelle und damit - durch Öffnen der Calciumkanäle – zu einem vermehrten Einstrom von Calcium in die Zelle. Das führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.

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

Extrapankreatische Aktivität

Extrapankreatische Wirkungen sind zum Beispiel eine Verbesserung der Insulin-Empfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme. Die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glukose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor bei der Umwandlung von Glukose. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glukose-Transportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glukoseaufnahme kommt.

Glimepirid erhöht die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der arzneimittelinduzierten Lipo- und Glykogenese in isolierten Fett- und Muskelzellen in Zusammenhang stehen dürfte.

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

Allgemeines

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

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

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

Kombinationstherapie mit Metformin

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

Kombinationstherapie mit Insulin

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

Kinder und Jugendliche

Eine kontrollierte klinische Studie (Glimepirid bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich) über 24 Wochen wurde an 285 Kindern (8-17 Jahre) mit Typ-II Diabetes durchgeführt. Sowohl Glimepirid als auch Metformin führten zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Ausgangswerts (Glimepirid – 0,95 (se 0,41); Metformin – 1,39 (se 0,40)). Hinsichtlich der mittleren Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes erreichte Glimepirid aber nicht die Kriterien für Non-Inferiorität gegenüber Metformin. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungen betrug 0,44%

zugunsten von Metformin. Der obere Grenzwert (1,05) des 95%igen Konfidenzintervalls lag nicht unter der 0,3% Non-Inferioritätsgrenze. Im Verlauf der Glimепirid-Behandlung traten bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Typ-II Diabetes keine neuen Sicherheitsbedenken auf. Für pädiatrische Patienten liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitbehandlung vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Glimепirid nach oraler Gabe ist vollständig. Die Aufnahme von Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die Absorption; lediglich die Absorptionsrate wird leicht verringert.

Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden circa 2,5 Stunden nach der oralen Verabreichung erreicht (im Mittel 0,3 µg/ml bei wiederholter Gabe von 4 mg täglich) und es besteht eine lineare Beziehung zwischen Dosis und C_{max} sowie AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve).

Verteilung

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

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

Biotransformation und Elimination

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik war bei Männern und Frauen ähnlich, ebenso bei jüngeren und älteren Patienten (über 65 Jahre). Bei Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance war ein Trend zu einer gesteigerten Glimепirid-Clearance und zu verringerten durchschnittlichen Serumkonzentrationen zu beobachten, wahrscheinlich wegen einer rascheren Elimination aufgrund einer geringeren Proteinbindung. Die renale Elimination der beiden Metaboliten war vermindert. Insgesamt muss bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion kein erhöhtes Akkumulationsrisiko angenommen werden.

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

Kinder und Jugendliche

Eine Studie nach Nahrungsaufnahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Toleranz einer einmalig verabreichten 1 mg-Dosis von Glimепirid an 30 pädiatrischen Patienten

(4 Kinder im Alter von 10-12 Jahren und 26 Kinder im Alter von 12-17 Jahren) mit Typ-II Diabetes ergab für die mittlere AUC_{0-last} , C_{max} und $t_{1/2}$ Werte, die ähnlich denjenigen von Erwachsenen waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in der präklinischen Anwendung beobachteten Wirkungen traten nur bei Expositionen auf, die ausreichend über der maximalen Exposition des Menschen liegen und damit eine geringe Bedeutung für die klinische Anwendung haben, bzw. waren Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) des Wirkstoffes. Diese Beobachtungen beruhen auf den üblichen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität. Bei letzteren (die Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität umfassen) wurde davon ausgegangen, dass die beobachteten Nebenwirkungen sekundär in Folge der von der Substanz bei den Muttertieren und deren Nachkommen induzierten hypoglykämischen Wirkungen auftraten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glimepirid Hexal 1 mg – Tabletten:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K 25, Magnesiumstearat sowie als Farbstoff Eisenoxid rot (E 172).

Glimepirid Hexal 2 mg – Tabletten:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K 25, Magnesiumstearat sowie als Farbstoff Eisenoxid gelb (E 172) und Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132).

Glimepirid Hexal 3 mg – Tabletten:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K 25, Magnesiumstearat sowie als Farbstoff Eisenoxid gelb (E 172).

Glimepirid Hexal 4 mg – Tabletten:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K 25, Magnesiumstearat sowie als Farbstoff Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Al/PVC-Blisterpackung: 3 Jahre

PE-HD-Behältnis: 30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC Blisterpackung oder PE-HD-Behältnis zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Glimepirid Hexal 1 mg – Tabletten: Z.Nr.: 1-26017

Glimepirid Hexal 2 mg – Tabletten: Z.Nr.: 1-26018

Glimepirid Hexal 3 mg – Tabletten: Z.Nr.: 1-26019

Glimepirid Hexal 4 mg – Tabletten: Z.Nr.: 1-26020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.09.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.