Glimepirid STADA 2 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 2 mg Glimepirid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 140 mg Lactose-Monohydrat, 0,11 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) und 0,14 mg Tartrazin, Aluminiumsalz (E 102).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Glimepirid STADA 1 mg

Rosafarbene, flache, oblonge Tablette (8 x 4 mm) mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchrille auf der einen Seite und der Markierung „G“ auf der anderen Seite.

Glimepirid STADA 2 mg

Grüne, flache, oblonge Tablette (10 x 5 mm) mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchrille auf der einen Seite sowie der Prägung „G“ auf der anderen Seite.

Glimepirid STADA 3 mg

Gelbe, flache, oblonge Tablette (10 x 5 mm) mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchrille auf der einen Seite sowie der Prägung „G“ auf der anderen Seite.

Glimepirid STADA 4 mg

Blaue, flache, oblonge Tablette (10 x 5 mm) mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchrille auf der einen Seite sowie der Prägung „G“ auf der anderen Seite.

Glimepirid STADA 6 mg

Orangenfarbene, flache, oblonge Tablette (10 x 5 mm) mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchkerbe auf der einen Seite sowie der Prägung „G“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Basis einer erfolgreichen Diabetesbehandlung sind eine adäquate Diät, regelmäßige körperliche Bewegung sowie regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnwerte. Negative Auswirkungen aufgrund des Nichteinhaltens der Diätempfehlungen können nicht mit Tabletten oder Insulin kompensiert werden.

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

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

Für die unterschiedlichen Dosierungen stehen jeweils Tabletten mit geeigneten Wirkstärken zur Verfügung.

Bei nicht zufrieden stellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden.

Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag führen nur in Einzelfällen zu einer verbesserten Wirkung. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag.

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

Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Stoffwechseleinstellung mit der maximalen Tagesdosis von Glimepirid STADA erzielt wird, kann, sofern erforderlich, zusätzlich Insulin gegeben werden. Dabei wird unter Beibehaltung der Glimepirid-Dosierung die Insulinbehandlung mit niedriger Dosis begonnen, die in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Die Kombinationstherapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

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

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

Tritt bei einem Patienten, der 1 mg Glimepirid pro Tag erhält, eine Hypoglykämie auf, ist das ein Zeichen dafür, dass er vermutlich mit Diät alleine ausreichend eingestellt werden kann.
Während der Behandlung kann der Glimepirid-Bedarf sinken, da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer erhöhten Insulinempfindlichkeit einhergeht. Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, muss daher rechtzeitig eine Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie erwogen werden. Eine Dosisanpassung kann auch notwendig sein, wenn sich das Gewicht des Patienten oder sein Lebensstil ändert oder wenn sich Faktoren ändern, die das Risiko einer Hypo- oder Hyperglykämie erhöhen.

Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid STADA

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

Wechsel von Insulin auf Glimepirid STADA

In Ausnahmefällen, in denen Typ-2-Diabetiker mit Insulin behandelt werden, kann ein Wechsel auf Glimepirid STADA angezeigt sein. Der Wechsel muss unter enger ärztlicher Überwachung vorgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine verfügbaren Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Patienten unter 8 Jahren. Für Kinder von 8 bis 17 Jahren gibt es begrenzte Daten über Glimepirid als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).
Die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung in der Pädiatrie sind unzureichend und die Anwendung wird deshalb nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Glimepirid ist kontraindiziert bei Patienten mit:
- Überempfindlichkeit gegen Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- insulinpflichtiger Diabetes
- diabetisches Koma
- Ketoazidose
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich.

Zusätzlich für Glimepirid Stada 2 mg:
- Überempfindlichkeit gegen Gelborange S Aluminiumlack (E110), Tartrazin Aluminiumlack (E102).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glimepirid muss unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.
Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen oder völlig ausgelassen, kann es während der Behandlung mit Glimepirid zu einer Hypoglykämie kommen. Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und vermindertes Reaktionsvermögen, Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Wahrnehmungs-/Empfindungsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit, Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Krampfanfälle, Benommenheit und Bewusstseinsverlust bis einschließlich Koma, flache Atmung und Bradykardie. Zusätzlich können Zeichen einer adrenergen Gegenregulation vorhanden sein, wie z.B. Schwitzen, Kaltschweißigkeit, Angst- und Unruhezustände, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.
Das klinische Bild einer schweren Hypoglykämie kann dem eines Schlaganfalls gleichen.
Die Symptome können durch sofortige Kohlenhydrat-(Zucker-)Aufnahme fast immer rasch beseitigt werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.
Von anderen Sulfonylharnstoffen ist bekannt, dass es trotz zunächst erfolgreicher Gegenmaßnahmen erneut zu Hypoglykämien kommen kann.
Eine schwere oder über einen längeren Zeitraum andauernde Hypoglykämie, die mit den üblichen Zuckergaben nur vorübergehend behoben werden kann, erfordert eine sofortige medizinische Behandlung, gegebenenfalls ist eine Krankenhauseinweisung erforderlich.

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

Die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte. Zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen.
Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahl) erforderlich.
In Belastungssituationen (z.B. nach Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten usw.) kann eine vorübergehende Umstellung auf Insulin indiziert sein.
Zur Anwendung von Glimepirid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung oder bei dialysepflichtigen Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Umstieg auf Insulin angezeigt.
Die Behandlung von Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel mit Sulfonylharnstoffverbindungen kann zu einer hämolytischen Anämie führen. Aufgrund der Zugehörigkeit zu der Klasse der Sulfonylharnstoffe sollte Glimepirid nur mit Vorsicht bei Patienten mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden. Ferner sollte eine Behandlung mit einem nicht Sulfonylharnstoff-haltigen Ersatzpräparat in Betracht gezogen werden.
Glimepirid STADA enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Glimepirid STADA nicht einnehmen.
Zusätzlich für Glimepirid STADA 2 mg:
Die in Glimepirid Stada 2 mg enthaltenen Farbstoffe Gelborange S und Tartrazin können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet, kann es zu einer unerwünschten Verstärkung oder auch Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glimepirid kommen. Aus diesem Grund dürfen andere Arzneimittel nur mit Wissen (bzw. auf Verordnung) des Arztes angewendet werden.
Glimepirid wird durch Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Es ist bekannt, dass der Metabolismus von Glimepirid durch die gleichzeitige Anwendung von CYP2C9-Induktoren (z.B. Rifampicin) oder -Inhibitoren (z.B. Fluconazol) beeinflusst wird.
Die Ergebnisse einer publizierten In-vivo-Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass die AUC für Glimepirid durch Fluconazol, einen der stärksten CYP2C9-Inhibitoren, ungefähr 2-fach erhöht wird.
Ausgehend von den Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen sind folgende Wechselwirkungen zu nennen:
Eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung und damit in einigen Fällen eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn z.B. eines der folgenden Arzneimittel angewendet wird:
- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon
- Insulin und orale Antidiabetika, wie z.B. Metformin
- Salicylate und p-Aminosalicylsäure
- Anabolika und männliche Sexualhormone
- Chloramphenicol, bestimmte lang wirksame Sulfonamide, Tetracycline, Chinolon-Antibiotika und Clarithromycin
- Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ
- Fenfluramin
- Disopyramid
- Fibrate
- ACE-Hemmer

– Fluoxetin, MAO-Hemmer
– Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
– Sympatholytika
– Cyclophosphamid, Trofosfamid und Ifosfamid
– Miconazol, Fluconazol
– Pentoxifyllin (hoch dosiert parenteral)
– Tritoqualin.

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

– Östrogene und Progestagene
– Saluretika, Thiazid-Diuretika
– schilddrüsenstimulierende Wirkstoffe, Glukokortikoide
– Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin
– Adrenalin und Sympathomimetika
– Nikotinsäure (hoch dosiert) und Nikotinsäure-Derivate
– Laxanzien (bei Langzeitanwendung)
– Phenytoin, Diazoxid
– Glukagon, Barbiturate und Rifampicin
– Acetazolamid.

H^2-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.
Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Zeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation abgeschwächt sein oder ganz fehlen.
Alkoholkonsum kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glimepirid in unvorhersehbarer Weise verstärken oder abschwächen.
Glimepirid kann die Wirkungen von Cumarin-Derivaten entweder verstärken oder vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diabetes-bedingte Risiken

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

Glimepirid-bedingte Risiken

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität, die jedoch vermutlich im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung (Hypoglykämie) von Glimepirid stand (siehe Abschnitt 5.3).
Daher soll Glimepirid während der gesamten Schwangerschaft nicht eingenommen werden.
Wenn eine Patientin, die mit Glimepirid behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder wenn bei ihr eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung so bald wie möglich auf eine Insulintherapie umgestellt werden.

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen des Patienten können infolge einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z.B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.
Den Patienten muss geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten in klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen auf.
Sie sind entsprechend den Organsystemklassen und mit absteigender Häufigkeit angegeben:
Sehr häufig (≥1/10),
Häufig (≥1/100 bis <1/10),
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100),
Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000),
Sehr selten (<1/10.000),
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythropenie, hämolytische Anämie und Panzytopenie, die in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels reversibel sind.

Nicht bekannt: schwere Thrombozytopenie mit Blutplättchenzahl unter 10.000/µl und thrombozytopenischer Purpura

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Leukozytoklastische Vaskulitis, leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich zu schwerwiegenden Zuständen mit Atemnot, Blutdruckabfall und manchmal Schock entwickeln können.

Nicht bekannt: Eine Entwicklung von Kreuzallergien gegen Sulfonylharnstoffe, Sulfonamide oder verwandte Substanzen ist möglich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypoglykämie.
Diese hypoglykämischen Reaktionen treten meistens sofort auf, können schwerwiegend verlaufen und sind nicht immer leicht zu beheben. Das Auftreten solcher Reaktionen hängt, genau wie bei anderen blutzuckersenkenden Therapien, von individuellen Faktoren wie Diätgewohnheiten und Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominelles Druckgefühl/Völlegefühl, abdominelle Beschwerden und Bauchschmerzen, die selten zu einem Abbruch der Behandlung führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Untersuchungen

Sehr selten: Verringerung der Natriumkonzentration im Blut.

Zusätzlich für Glimepirid STADA 2 mg

Glimepirid Stada 2 mg enthält die Farbstoffe Gelborange S und Tartrazin, die allergische Reaktionen hervorrufen können.

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

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

Hypoglykämie kann generell mit neurologischen Symptomen wie Unruhe, Tremor, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Koma und Krämpfen einhergehen.
Die Behandlung besteht in erster Linie aus der Vermeidung der Resorption durch Induzieren von Erbrechen und anschließendem Trinken von Wasser oder Limonade mit Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans). Wenn große Mengen eingenommen wurden, ist eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat angezeigt. Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung in einem Krankenhaus angezeigt. Mit der Gabe von Glucose sollte so bald wie möglich begonnen werden, nötigenfalls mit einer intravenösen Bolus-Injektion von 50 ml einer 50%-igen Lösung, gefolgt von einer Infusion einer 10%-igen Lösung unter ständiger Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

Kinder und Jugendliche

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika exkl. Insuline, Sulfonylharnstoff-Derivate.
ATC-Code: A10BB12.
Glimepirid ist ein oral wirksamer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei der Behandlung von nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt.
Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einem gesteigerten Ansprechen der Betazellen des Pankreas auf den physiologischen Glucose-Stimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapankreatische Wirkungen zu haben, die auch für andere Sulfonylharnstoffe postuliert 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. Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.
Glimepirid bindet mit einer hohen Bindungs- und 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 z.B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme. Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glucose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor im Glucose-Verbrauch. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glucose-Transportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glucose-Aufnahme kommt.
Glimepirid erhöht die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der substanzinduzierten Lipo- und Glykogenese in isolierten Fett- und Muskelzellen in Zusammenhang stehen dürfte. Glimepirid hemmt die hepatische Glucose-Produktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-biphosphat, welches wiederum die Glukoneogenese hemmt.

Allgemeines

Bei gesunden Probanden liegt die kleinste wirksame orale Dosis bei etwa 0,6 mg. Die Wirkung von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Reaktion auf akute körperliche Betätigung, eine Verminderung der Insulinsekretion, bleibt unter Glimepirid erhalten.
Es wurde hinsichtlich der Wirkung kein signifikanter Unterschied festgestellt, gleichgültig ob das Arzneimittel 30 Minuten oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei diabetischen Patienten kann eine gute 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 wird, 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 Insulinbehandlung begonnen werden. In zwei Studien erzielte die Kombination die gleiche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung wie Insulin allein; jedoch war in der Kombinationstherapie eine geringere durchschnittliche Insulindosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Eine aktiv kontrollierte klinische Studie (bis zu 8 mg Glimepirid täglich oder bis zu 2.000 mg Metformin täglich) wurde über 24 Wochen an 285 Kindern (8 – 17 Jahre alt) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt.

Sowohl Glimepirid als auch Metformin bewirkten eine signifikante Abnahme des HbA_{1c}-Wertes vom Behandlungsbeginn (Glimepirid -0,95 [se 0,41]; Metformin -1,39 [se 0,40]). Glimepirid erfüllte jedoch nicht die Kriterien für Nichtunterlegenheit gegenüber Metformin bezüglich der mittleren Änderung des HbA_{1c}-Wertes. Der Unterschied betrug 0,44% zugunsten des Metformins. Die obere Grenze (1,05) des 95%-Konfidenzintervalls für die Differenz lag nicht unter der 0,3%-Grenze für Nichtunterlegenheit.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Glimepirid nach oraler Gabe ist vollständig. Die Aufnahme von Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorption, lediglich die Resorptionsrate ist leicht verringert. Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden ca. 2,5 Stunden nach oraler Gabe 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

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

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

Metabolismus und Elimination

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

Nach einer Einmalgabe von radioaktiv markiertem Glimepirid fanden sich 58% der Radioaktivität im Harn und 35% in den Faeces wieder. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen. Zwei Metabolite - die wahrscheinlich aus der Verstoffwechselung 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 Glimepirid betrugen die terminalen Halbwertszeiten dieser Metabolite 3 – 6 bzw. 5 – 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.

Besondere Patientengruppen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beobachteten präklinischen Effekte traten bei Expositionen auf, die ausreichend weit über der maximalen Exposition von Menschen liegen und daher eine geringe klinische Bedeutung haben, oder waren Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) des Wirkstoffs. Dieses Ergebnis basiert auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität. Die, bei den zuletzt genannten Untersuchungen (die Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität umfassen), beobachteten Nebenwirkungen wurden als Folge der hypoglykämischen Effekte des Wirkstoffs bei den Muttertieren und Nachkommen eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glimepirid STADA 1 mg

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (pflanzlich)
Povidon K 29-32
Eisenoxid, rot (E 172)

Glimepirid STADA 2 mg

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (pflanzlich)
Povidon K 29-32
Brillantblau FCF
Lack (E 133)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Gelborange S, Lack (E 110)
Tartrazin Lack (E 102)

Glimepirid STADA 3 mg

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (pflanzlich)
Povidon K 29-32
Eisenoxid, gelb (E 172)

Glimepirid STADA 4 mg

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (pflanzlich)
Povidon K 29-32
Indigotin I Lack (E 132)

Glimepirid STADA 6 mg

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat
mikrokristalline Cellulose
Povidon K29-32
Pigment Blend PB-23103:
Lactose Monohydrat
Eisenoxid gelb und rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister.

1 – 4 mg: Originalpackung mit 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 120 und 180 Tabletten.
6 mg: Originalpackung mit 10, 20, 30, 50, 60, 90, 120 und 180 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Stada Arzneimittel Gmb
1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–26753

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. November 2006 / 29. April 2010

10. Stand der Information

Jänner 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.