Amaryl 6 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 6 mg Glimepirid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 133,6 mg Lactose-Monohydrat und 0,4 mg Gelborange FCF Aluminiumlack (E 110) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Die Tabletten sind orange, länglich, mit einer Bruchrille auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE DATEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amaryl ist zur Behandlung des Typ-II-Diabetes mellitus angezeigt, wenn durch Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsabnahme alleine kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tabletten zum Einnehmen.

Die Basis jeder erfolgreichen Diabetes-Behandlung ist eine adäquate Diät und regelmäßige körperliche Bewegung sowie regelmäßige Kontrollen der relevanten Blut- und Harnwerte.

Durch die Gabe von oralen Antidiabetika oder Insulin können nicht eingehaltene Diätvorschriften nicht kompensiert werden.

Dosierung

Die Dosierung wird aufgrund der Blut- und Harnzuckerwerte festgelegt.

Die Initialdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Wird bei dieser Dosis eine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt, kann diese Dosis beibehalten werden.

Für die verschiedenen Dosen stehen geeignete Dosisstärken zur Verfügung.

Bei unzureichender Stoffwechselregulation ist die Dosierung entsprechend der metabolischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid, jeweils im Intervall von 1 – 2 Wochen, zu steigern. Bei Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag konnte nur noch in Einzelfällen eine Verbesserung erzielt werden. Die empfohlene Maximaldosis pro Tag beträgt 6 mg Glimepirid.

Bei Patienten, die mit der Höchstdosis von Metformin nicht adäquat eingestellt werden können, kann eine gleichzeitige Therapie mit Glimepirid eingeleitet werden.

Während die entsprechende Dosis von Metformin weitergeführt wird, wird die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis begonnen und anschließend, abhängig vom gewünschten Blutzuckerwert, bis zur maximalen Tagesdosis gesteigert.

Die Kombinationstherapie darf nur unter einer strengen ärztlichen Überwachung begonnen werden.

Bei Patienten, die selbst mit der Höchstdosis von Amaryl nicht adäquat eingestellt werden können, kann es notwendig sein, gleichzeitig eine Behandlung mit Insulin zu beginnen. Unter Beibehaltung der Glimepirid-Dosis wird die Insulintherapie in niedriger Dosierung begonnen und bis zum gewünschten Blutzuckerspiegel titriert. Diese Kombinationsbehandlung darf nur unter strenger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Normalerweise ist die tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend.

Die Einnahme wird unmittelbar vor oder während des Frühstücks empfohlen bzw. unmittelbar vor oder während der ersten Hauptmahlzeit, wenn kein Frühstück eingenommen wurde.

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, darf die nächstfolgende Dosis auf keinen Fall entsprechend erhöht werden.

Zeigt ein Patient während der Therapie mit täglich 1 mg Glimepirid hypoglykämische Reaktionen, kann bei diesen Patienten eine Stoffwechselregulation mittels einer Diät alleine ausreichend sein.

Da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer höheren Insulinsensitivität verbunden ist, kann während der Behandlung der Bedarf an Glimepirid sinken.

Um Hypoglykämien zu vermeiden, muss daher rechtzeitig eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Glimepirid erwogen werden.

Aufgrund einer Gewichtsänderung des Patienten oder Änderung des Lebensstils bzw. anderer Faktoren, die das Risiko einer Hypo- oder Hyperglykämie erhöhen, kann ebenfalls eine Dosisanpassung notwendig werden.

Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Amaryl

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf eine Therapie mit Amaryl ist prinzipiell möglich. Bei einem Wechsel auf Amaryl müssen aber die Stärke sowie die Halbwertszeit des bisherigen Arzneimittels 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 einer hypoglykämischen Reaktion aufgrund eines additiven Effekts zu vermindern.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag.

Entsprechend dem Ansprechen kann die Glimepirid-Dosis stufenweise, wie schon oben beschrieben, erhöht werden.

Wechsel von Insulin auf Amaryl
Bei Typ-II-Diabetikern, die bisher mit Insulin behandelt wurden, kann in Ausnahmefällen ein Wechsel auf Amaryl angezeigt sein. Ein solcher Wechsel sollte unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen.
Besondere Patientengruppen
Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
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.
Art der Anwendung
Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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,
- insulinabhängigem Diabetes,
- 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

Amaryl ist unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit einzunehmen.
Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen bzw. ausgelassen kann die Behandlung mit Amaryl 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 zum 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 Verabreichung von Kohlenhydraten (Zucker) können diese Symptome fast immer 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, ggf. 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
- Nierenfunktionsstörungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- Überdosierung von Amaryl
- 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 der Nebennierenrindeninsuffizienz)
- gleichzeitige Einnahme bestimmter Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Therapie mit Amaryl sind regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnzuckerwerte erforderlich. Zusätzlich wird die Bestimmung von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen.
Weiters sind während der Behandlung mit Amaryl 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 Amaryl bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstö-

rungen bzw. bei Dialysepatienten vor. Daher ist bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen eine Umstellung auf Insulin angezeigt.
Werden Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel mit Sulfonylharnstoffen behandelt, kann es zu einer hämolytischen Anämie kommen. Da Glimepirid zur Klasse der Sulfonylharnstoffe gehört, sollten diese Patienten besonders überwacht und eine alternative, nicht auf Sulfonylharnstoffen beruhende, Behandlung in Betracht gezogen werden.
Amaryl beinhaltet Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Amaryl 6 mg Tabletten enthalten den Farbstoff Gelborange FCF Aluminiumlack (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen 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 P4502C9 (CYP2C9) metabolisiert. Es ist bekannt, dass der Metabolismus durch die gleichzeitige Gabe von CYP 2C9-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, einen der potentesten CYP 2C9-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 andere orale Antidiabetika, wie z.B. Metformin
– Salicylate und p-amino-Salicylsäure
– Anabolika und männliche Sexualhormone
– Chloramphenicol, bestimmte langwirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolonantibiotika und Clarithromycin
– Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ
– Disopyramid
– Fenfluramin
– Fibrate
– ACE-Hemmer
– Fluoxetin, MAO-Hemmer
– Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
– Sympatholytika
– Cyclophosphamid, Trophosphamid und Ifosfamide
– 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

H_2-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.
Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Betablockern, 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 verstärken oder vermindern.
Colesevelam bindet an Glimepirid und reduziert die Glimepirid Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Kei-

ne 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 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 Glimepirid an schwangere Frauen. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität, die wahrscheinlich auf den pharmakologischen Wirkmechanismus von Glimepirid (Hypoglykämie) zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Daher soll Glimepirid während der gesamten Schwangerschaft nicht verwendet werden. Wenn während einer Behandlung mit Glimepirid eine Schwangerschaft geplant wird oder eine solche eintritt, soll die Patientin so früh wie möglich auf Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Über die Ausscheidung in die Muttermilch ist nichts bekannt. Glimepirid 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 Glimepirid 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 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 Hypoglykämieepisoden 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 Amaryl und anderen Sulfonylharnstoffen. Sie sind entsprechend den Organsystemklassen und innerhalb dieser Klassen in 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, Erythrozytopenie, hämolytische Anämie sowie Panzytopenie, die im Allgemeinen nach Therapieabbruch reversibel sind.

Häufigkeit nicht bekannt: schwere Thrombozytopenie mit einer Plättchenzahl unter 10.000/µl 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.

Häufigkeit 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

Häufigkeit nicht bekannt: Aufgrund der sich ändernden Glucosespiegel können insbesondere zu Therapiebeginn Sehstörungen vorübergehend auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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. Häufigkeit nicht bekannt: Erhöhung der Leberenzyme.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufigkeit nicht bekannt: Es können Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Pruritus, Rash, Urtikaria und Photosensibilität auftreten.
Untersuchungen
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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

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 (Laxativum) in Wasser oder Limonade.
Wurde eine große Menge Amaryl eingenommen, ist eine Magenspülung vorzunehmen, gefolgt von Aktivkohle und Natriumsulfat.
Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung angezeigt.
Es muss so rasch als möglich mit der Verabreichung von Glucoselösung begonnen werden, gegebenenfalls mit einer i. v. 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.
Besonders bei der Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von Amaryl bei Kleinkindern und Kindern muss die Dosierung der Glucose, 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: blutzuckersenkende Arzneimittel, außer Insuline: Sulfonylharnstoff-Derivate.
ATC-Code: A10BB12.
Glimepirid ist eine oral wirksame, blutzuckersenkende Substanz, die zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt.
Glimepirid wirkt hauptsächlich durch die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den ß-Zellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen beruht dieser Effekt vor allem auf einer Verbesserung der Ansprechbarkeit der ß-Zellen auf den physiologischen Glucosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapankreatische Wirkungen zu haben, wie sie für andere Sulfonylharnstoffe auch angenommen werden.
Insulinfreisetzung
Sulfonylharnstoffe bewirken die Insulinfreisetzung durch Schließen der ATP-sensitiven Kaliumkanäle in der Membran der ß-Zellen.
Das Schließen dieser Kanäle führt zu einer Depolarisation der ß-Zelle und bewirkt – durch Öffnen der Kalziumkanäle – einen verstärkten Einstrom von Kalzium in die Zelle. Dies bedingt die Insulinfreisetzung durch Exozytose.
Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein bestimmtes ß-Zellmembranprotein, das mit den ATP-sensitiven Kaliumkanälen in Zusammenhang steht, sich aber von der Bindungsstelle herkömmlicher Sulfonylharnstoffe unterscheidet.

Extrapankreatische Aktivität
Extrapankreatische Wirkungen sind z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes sowie eine Verminderung der hepatischen Insulinaufnahme.
Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in die periphere Muskulatur und das Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glucose in diese Gewebe bestimmt die Höhe des jeweiligen Glucoseverbrauchs. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl aktiver Glucosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulation der Glucoseaufnahme kommt.
Weiters erhöht Glimepirid die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der substanzinduzierten Lipo- und Glykogenese in den isolierten Fett- und Muskelzellen im Zusammenhang stehen dürfte.
Glimepirid hemmt die hepatische Glucoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-Biphosphat, das in der Folge die Gluconeogenese hemmt.
Allgemeines
Bei gesunden Probanden betrug die niedrigste wirksame orale Dosis etwa 0,6 mg. Die Wirksamkeit von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar.
Die physiologische Reaktion auf plötzliche körperliche Betätigung, also die Reduktion der Insulinsekretion, bleibt unter Glimepirid weiter erhalten.
Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit bei Einnahme des Arzneimittels 30 Minuten vor oder unmittelbar vor einer Mahlzeit. Bei Diabetikern kann mit einer einmal täglichen Gabe eine gute Einstellung der Stoffwechsellage über 24 Stunden erzielt werden.
Obwohl der Hydroxy-Metabolit von Glimepirid bei gesunden Probanden einen geringen, aber signifikanten Abfall der Serumglucose bewirkte, trägt dies nur im geringen Maß zur Gesamtwirkung des Arzneimittels bei.
Kombinationstherapie mit Metformin
In einer Studie wurde die Verbesserung der Stoffwechsellage durch die Kombinationsbehandlung mit Glimepirid im Vergleich zur Gabe von Metformin alleine, bei Patienten, die mit der Maximaldosis von Metformin nicht ausreichend eingestellt werden konnten, nachgewiesen.
Kombinationstherapie mit Insulin
Es liegen nur begrenzte Daten zur Kombination mit Insulin vor. Bei Patienten, die selbst bei Gabe der Maximaldosis von Glimepirid nicht adäquat eingestellt sind, kann gleichzeitig Insulin gegeben werden.
In zwei Studien wurde durch die Kombination die gleiche Verbesserung der Stoffwechselkontrolle erzielt wie mit Insulin alleine, wobei aber bei der Kombinationsbehandlung eine niedrigere Durchschnittsdosis von Insulin benötigt wurde.
Spezielle Patientengruppen
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 HbA1c-Ausgangswerts (Glimepirid – 0,95 [se 0,41]; Metformin – 1,39 [se 0,40]). Hinsichtlich der mittleren Veränderung des HbA1c-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 Glimepirid-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 Glimepirid nach oraler Gabe ist vollständig. Eine Nahrungsaufnahme hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorption; lediglich die Resorptionsrate ist leicht verringert.
Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden etwa 2,5 Stunden nach oraler Applikation erreicht (im Mittel 0,3 μg/ml bei wiederholter Gabe von täglich 4 mg) und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Dosis, der C_{max} und der AUC (Fläche unter der Zeit/Konzentrations-Kurve).
Verteilung
Glimepirid hat ein geringes Verteilungsvolumen (ungefähr 8,8 Liter), das in etwa dem Verteilungsraum von Albumin entspricht, sowie eine hohe Proteinbindung (>99%) und eine niedrige Clearance (ungefähr 48 ml/min).
Im Tierversuch tritt Glimepirid in die Muttermilch über. Glimepirid ist plazentagängig. Im geringen Maß kann es die Blut-Hirn-Schranke passieren.
Biotransformation und Elimination
Die dominante mittlere Serumhalbwertszeit, die für die Serumkonzentrationen nach mehrmaliger Einnahme von Bedeutung ist, beträgt 5 bis 8 Stunden. Nach Einnahme höherer Dosen konnte eine leichte Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet werden.
Nach einer Einmaldosis von radioaktiv markiertem Glimepirid wurden 58% der Radioaktivität im Urin wieder

gefunden und 35% in den Faeces. Im Urin wurde keine unveränderte Substanz gefunden.
Zwei Metaboliten, die wahrscheinlich durch eine hepatische Metabolisierung (das Hauptenzym ist CYP 2C9) entstehen, wurden sowohl im Urin als auch in den Faeces gefunden: ein Hydroxy- und ein Carboxy-Derivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betrug die terminale Halbwertszeit der genannten Metaboliten 3 – 6 bzw. 5 – 6 Stunden.
Beim Vergleich einer Einzeldosis mit wiederholten täglichen Einmalgaben zeigten sich keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede und die intraindividuelle Variabilität war sehr gering. Es kam zu keiner relevanten Kumulation.

Spezielle Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Daten waren bei Männern und Frauen ähnlich, ebenso bei jüngeren und älteren Patienten (über 65 Jahre). Bei Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance konnte ein Trend zu einer Erhöhung der Glimepirid-Clearance festgestellt werden sowie eine Verminderung der durchschnittlichen Serumkonzentrationen, die wahrscheinlich auf einer rascheren Elimination aufgrund einer geringeren Proteinbindung beruht. Die renale Elimination der beiden Metaboliten war vermindert.
Insgesamt kann bei diesen Patienten kein erhöhtes Kumulationsrisiko angenommen werden.
Die pharmakokinetischen Daten bei 5 Nichtdiabetikern nach einer Gallengangsoperation waren jenen von Probanden ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie nach Nahrungsaufnahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Toleranz einer einmalig verabreichten 1 mg-Dosis von Glimepirid 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 $AUC_{0\text{-last}}$, C_{max} und $t_{1/2}$ Werte, die ähnlich denjenigen von Erwachsenen waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beobachteten Effekte in den präklinischen Untersuchungen traten entweder erst bei Expositionen auf, die so weit über den maximalen Expositionen beim Menschen liegen, dass sie für die klinische Anwendung von geringer Bedeutung sind oder sie beruhten auf der pharmakodynamischen Wirkung des Arzneistoffs (Hypoglykämien).
Die Resultate beruhen auf den konventionellen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und zur Reproduktionstoxizität. In den letztgenannten Untersuchungen (sie beinhalteten Untersuchungen zur Embryotoxizität, Teratogenität und zur Entwicklungstoxizität) wurden die beobachteten unerwünschten Wirkungen bei den Muttertieren und den Nachkommen als sekundäre Effekte der hypoglykämischen Wirkung des Arzneistoffs angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat
mikrokristalline Cellulose
Povidon 25.000
Gelborange FCF Aluminiumlack (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/Aluminium-Blister.
14, 20, 28, 30, 50, 60, 90,112, 120, 280 und 300 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Saturn Tower
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien

8. Zulassungsnummer

1–21663

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. Oktober 1996 / 20. Februar 2010

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich

30 Tabletten