# Glimepirid Actavis 4 mg Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 4 mg Glimepirid.

***Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:***

Jede Tablette enthält 139,60 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette.

Die Tablette ist flach, länglich mit abgeschrägtem Rand, mit der Prägung “G” auf der einen Seite und mit Bruchkerbe auf der anderen Seite.

***Glimepirid Actavis 1 mg Tabletten*** sind rosafarben und 8,0 x 4,1 mm groß.

***Glimepirid Actavis 2 mg Tabletten*** sind grün und 10,1 x 5,1 mm groß.

***Glimepirid Actavis 3 mg Tabletten*** sind gelb und 10,1 x 5,1 mm groß.

***Glimepirid Actavis 4 mg Tabletten*** sind blau und 10,1 x 5,1 mm groß.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

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

Für die verschiedenen Dosierungen sind geeignete Tablettenstärken erhältlich.

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

Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag.

Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis Metformin 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 bis zur maximalen Tagesdosis auftitriert wird. Die Kombinationstherapie sollte unter enger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Glimepirid allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann zusätzlich eine Behandlung mit Insulin begonnen werden. Dabei wird unter Beibehaltung der Glimepirid-Dosierung die Insulin-Behandlung mit einer niedrigen Dosis eingeleitet, die in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Die Kombinationstherapie sollte unter enger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Normalerweise ist eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend. Es wird eine Einnahme unmittelbar vor oder während eines nahrhaften Frühstücks bzw. - wenn nicht gefrühstückt wird - unmittelbar vor oder während der ersten Hauptmahlzeit empfohlen. Wurde die Einnahme einer Dosis vergessen, darf dies nicht durch eine Erhöhung der nächsten Dosis korrigiert werden. Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Tritt bei einem Patienten unter einer Tagesdosis von 1 mg Glimepirid eine Hypoglykämie auf, so deutet dies darauf hin, dass der Blutzucker vermutlich allein mit Diät ausreichend eingestellt werden kann.

Während der Behandlung kann der Glimepirid-Bedarf abnehmen, da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer erhöhten Insulin-Empfindlichkeit einhergeht. Um Hypoglykämien zu vermeiden, muss daher rechtzeitig an eine Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie gedacht werden. Eine Dosisanpassung kann auch notwendig werden, wenn sich Gewicht oder Lebensstil des Patienten oder andere Risikofaktoren für Hypo- oder Hyperglykämien ändern.

***Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid***

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid ist grundsätzlich möglich. Bei der Umstellung müssen die Stärke und die Halbwertszeit der bisherigen Medikation berücksichtigt werden. In einigen Fällen, insbesondere bei Antidiabetika mit einer langen Halbwertszeit (z.B.

Chlorpropamid), ist eine Auswaschphase von einigen Tagen ratsam, um das Risiko hypoglykämischer Reaktionen aufgrund des additiven Effektes zu vermindern. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag.
Je nach Ansprechen des Patienten kann die Glimepirid-Dosis, wie oben beschrieben, schrittweise erhöht werden.

***Wechsel von Insulin auf Glimepirid***

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

***Besondere Patientengruppen***

***Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen***

Siehe unter Abschnitt 4.3.

***Kinder und Jugendliche***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Glimepirid bei Patienten unter 8 Jahren vor. Für Kinder und Jugendliche von 8 bis 17 Jahren stehen begrenzte Daten zur Anwendung von Glimepirid in Monotherapie zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).
Die vorhandenen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht ausreichend, daher kann die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Glimepirid darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonylharnstoffe, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Insulinpflichtigem Diabetes
- Diabetischem Koma
- Ketoazidose
- Schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glimepirid wird unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit eingenommen.
Werden Mahlzeiten unregelmäßig eingenommen oder ganz ausgelassen, kann es während der Behandlung mit Glimepirid zu Hypoglykämien kommen. Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind: Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, verminderte Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen, Depression, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Empfindungsstörungen, Benommenheit, Hilflosigkeit, Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Anfälle, Somnolenz und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma, oberflächliche Atmung und Bradykardie.
Zusätzlich können Zeichen einer adrenergen Gegenregulation vorhanden sein, wie z.B. vermehrtes Schwitzen, Kaltschweißigkeit, Angstzustände, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.
Das klinische Bild einer schweren Hypoglykämie kann dem eines Schlaganfalls gleichen.
Diese Symptome können fast immer durch eine sofortige Aufnahme von Kohlenhydraten (Zucker) kontrolliert werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.
Von anderen Sulfonylharnstoffen ist bekannt, dass eine Hypoglykämie nach zunächst erfolgreichen Gegenmaßnahmen wieder auftreten kann.
Eine schwere oder eine über längere Zeit andauernde Hypoglykämie, die mit einer Zuckergabe in üblicher Menge nur vorübergehend beherrscht werden kann, erfordert eine sofortige medizinische Behandlung, gegebenfalls mit einer Krankenhauseinweisung.
Faktoren, die eine Hypoglykämie begünstigen, sind:

- Mangelnde Bereitschaft oder – vor allem bei älteren Patienten – Fähigkeit des Patienten zur Mitarbeit
- Unterernährung, unregelmäßige oder ausgelassene Mahlzeiten oder Fastenzeiten
- Änderungen der Diät
- Ungleichgewicht zwischen körperlicher Bewegung und Kohlenhydrataufnahme
- Alkoholkonsum, vor allem in Verbindung mit ausgelassenen Mahlzeiten
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Überdosierung von Glimepirid
- Nicht-kompensierte endokrine Erkrankungen mit Störung des Kohlenhydratstoffwechsels oder der Gegenregulationsmechanismen bei einer Hypoglykämie (wie z.B. bestimmte Schilddrüsenfunktionsstörungen und Hypophysenvorderlappen- oder

Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Gleichzeitige Verabreichung von bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5.)

Die Behandlung mit Glimepirid erfordert regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnzuckerspiegel. Zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils an glykosyliertem Hämoglobin empfohlen.
Während der Behandlung mit Glimepirid sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere Leukozyten und Thrombozyten) erforderlich.
In Stresssituationen (z.B. bei Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten u.s.w) kann ein vorübergehender Wechsel auf Insulin angezeigt sein.
Zur Anwendung von Glimepirid bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder dialysepflichtigen Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Daher ist bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen eine Umstellung auf Insulin angezeigt.
Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) kann durch die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine hämolytische Anämie verursacht werden. Da Glimepirid zu der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe gehört, sollte es bei Patienten mit G6PD-Mangel nur mit Vorsicht angewendet und ein Wechsel der Medikation auf Alternativen zu Sulfonylharnstoffen in Betracht gezogen werden.
Glimepirid Actavis enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

***Glimepirid Actavis 2 mg Tabletten:***

Glimepirid Actavis enthält Gelborange S (E 110) und Tartrazin (E 102).
Gelborange S kann allergische Reaktionen verursachen. Tartrazin kann bei Personen, die gegen diesen Stoff besonders empfindlich sind, allergieartige Reaktionen hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Glimepirid gleichzeitig mit bestimmten anderen Medikamenten angewendet, kann es sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glimepirid kommen. Aus diesem Grund dürfen andere Medikamente nur mit Wissen (bzw. auf Anordnung) des Arztes angewendet werden.
Glimepirid wird durch das Enzym Zytochrom P450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Es ist bekannt, dass die Verstoffwechselung von Glimepirid durch eine 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 2fach 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 zusammen mit Glimepirid angewendet wird:
- Phenylbutazon, Azapropazon oder Oxyphenbutazon
- Insulin oder orale Antidiabetika wie z.B. Metformin
- Salicylate oder p-Aminosalicylsäure
- Anabole Steroide oder männliche Sexualhormone
- Chloramphenicol, bestimmte lang wirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolon-Antibiotika oder Clarithromycin
- Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ
- Fenfluramin
- Disopyramid
- Fibrate
- ACE-Hemmer
- Fluoxetin, MAO-Inhibitoren
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
- Sympatholytika
- Cyclophosphamid, Tro- und Iphosamid
- Miconazol, Fluconazol
- Pentoxifyllin (bei hoch dosierter parenteraler Anwendung)
- Tritoqualin

Eine Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung, und damit ein Anstieg des Blutzuckerspiegels, kann auftreten, wenn z.B. eines der folgenden Arzneimittel zusammen mit Glimepirid angewendet wird:

- Östrogene und Gestagene
- Saluretika, Thiazid-Diuretika
- Schilddrüsenstimulierende Wirkstoffe, Glukokortikoide
- Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin
- Adrenalin oder Sympathomimetika
- Nikotinsäure (in hohen Dosen) oder Nikotinsäure-Derivate
- Laxanzien (bei Langzeitanwendung)
- Phenytoin, Diazoxid
- Glukagon, Barbiturate oder Rifampicin
- Azetazolamid

$H_2$-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.
Unter dem Einfluss von sympatholytisch wirkenden Medikamenten wie Betablockern, Clonidin, Guanethidin oder Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation reduziert sein oder gänzlich fehlen.
Alkoholkonsum kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glimepirid in unvorhersehbarer Weise verstärken oder abschwächen.
Glimepirid kann die Wirkungen von Cumarin-Derivaten entweder verstärken oder abschwächen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

***Diabetesbedingtes Risiko:***

Abnorme Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft werden mit einem Anstieg der Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen und der perinatalen Sterblichkeit in Zusammenhang gebracht. Der Blutzuckerspiegel muss daher während einer Schwangerschaft engmaschig kontrolliert werden, um das Teratogenitätsrisiko zu vermeiden. Unter diesen Umständen ist eine Behandlung mit Insulin erforderlich. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, müssen ihren Arzt darüber informieren.

***Risiko durch Glimepirid:***

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität, die wahrscheinlich mit der pharmakologischen (hypoglykämischen) Wirkung von Glimepirid in Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 5.3).
Folglich darf Glimepirid während der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Falls eine Patientin unter der Behandlung mit Glimepirid eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, ist die Umstellung auf eine Insulintherapie so schnell wie möglich vorzunehmen.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Glimepirid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten ist dies jedoch der Fall. Da zudem von anderen Sulfonylharnstoffen bekannt ist, dass sie beim Menschen in die Muttermilch übergehen und somit das Risiko einer Hypoglykämie beim gestillten Säugling besteht, wird von der Verabreichung von Glimepirid in der Stillzeit 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 infolge von Hypo- oder Hyperglykämien oder z.B. aufgrund von Sehstörungen herabgesetzt sein. Dies kann in Situationen, in denen Konzentration und Reaktion von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.
Die Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Hypoglykämie beim Führen eines Kraftfahrzeugs zu treffen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die eine verringerte oder fehlende Wahrnehmung für hypoglykämische Symptome haben oder bei denen häufig Hypoglykämie-Episoden auftreten. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen überhaupt ratsam ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen aufgetreten sind, basieren auf Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen und sind nachfolgend nach Systemorganklassen und abnehmender Häufigkeit aufgelistet.
Sehr häufig: betrifft mehr als 1 Behandelten von 10, Häufig: betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100,
Gelegentlich: betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000, Selten: betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000,
Sehr selten: betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000, Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

| ***Systemorganklasse*** | ***Häufigkeit*** | ***Nebenwirkung*** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems*** | Selten | Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythropenie, hämolytische Anämie und Panzytopenie[1)] |
| | Nicht bekannt: | Schwere Thrombozytopenie mit Thrombozytenanzahl <10.000/µl und thrombozytopenischer Purpura |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Sehr selten | Leukozytoklastische Vaskulitis, leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich bis zu schwerwiegenden Reaktionen mit Dyspnoe, Blutdruckabfall und Schock steigern können |
| | Nicht bekannt | Eine Kreuzallergie zu anderen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder verwandten Substanzen ist möglich. |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | Selten | Hypoglykämie[2)] |
| ***Augenerkrankungen*** | Nicht bekannt | Sehstörungen[3)] |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Sehr selten | Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominelles Völlegefühl, abdominelle Beschwerden und Schmerzen[4)] |
| ***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 Pruritus, Exanthem, Urtikaria und Photosensibilität auftreten. |
| ***Untersuchungen*** | Sehr selten | Erniedrigter Serumnatriumspiegel |

1) Diese Änderungen sind im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung reversibel.
2) Diese hypoglykämischen Reaktionen treten meistens sofort auf, können schwerwiegend verlaufen und sind nicht immer leicht zu beheben. Das Auftreten solcher Reaktionen hängt, wie bei anderen blutzuckersenkenden Therapien, von individuellen Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten und Dosierung ab (Weiteres siehe Abschnitt 4.4).
3) Diese Störungen sind vorübergehend und können insbesondere zu Beginn der Behandlung aufgrund von Änderungen des Blutzuckerspiegels auftreten.
4) Diese Reaktionen führen selten zum Abbruch der Behandlung.

***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: Österreich: 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 Einnahme einer Überdosis kann eine Hypoglykämie auftreten, die 12 – 72 Stunden lang anhalten und nach anfänglicher Besserung erneut auftreten kann. Die Symptome können sich auch erst nach 24 Stunden bemerkbar machen. Im Allgemeinen wird eine stationäre Überwachung empfohlen. Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Epigastrium können auftreten. Die Hypoglykämie kann generell von neurologischen Symptomen wie Unruhe, Tremor, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Koma und Krampfanfällen begleitet sein.

Die Behandlung einer Überdosierung besteht in erster Linie darin, die Resorption durch Auslösen von Erbrechen und anschließendem Trinken von Wasser oder Limonade mit Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans) zu verhindern. Falls große Mengen eingenommen wurden, ist eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat angezeigt. Im Falle von (schweren) Überdosierungserscheinungen ist eine intensivmedizinische Behandlung im Krankenhaus angezeigt. Mit der Verabreichung von Glukose sollte so schnell wie möglich begonnen werden, nötigenfalls mit einer i.v. Bolusinjektion von 50 ml einer 50%igen Glukoselösung, gefolgt von einer Infusion einer 10%igen Lösung unter ständiger Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

Insbesondere bei der Behandlung einer Hypoglykämie nach einer versehentlichen Einnahme von Glimepirid bei Kleinkindern und Kindern muss die verabreichte Glukosemenge sorgfältig überwacht werden, um das Risiko einer gefährlichen Hyperglykämie zu vermeiden. Der Blutzuckerspiegel ist engmaschig zu überwachen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orale Antidiabetika, excl. Insuline: Sulfonylharnstoffderivate.
ATC-Code: A10BB12.
Glimepirid ist eine oral wirksame, blutzuckersenkende Substanz aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Es wird bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt.
Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulierung der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen beruht dieser Effekt auf einem gesteigerten Ansprechen der pankreatischen Betazellen auf den physiologischen Glukosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapankreatische Wirkungen zu haben, wie sie für andere Sulfonylharnstoffe auch angenommen werden.

***Insulinfreisetzung***

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch das Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle in der Betazellmembran. Das Schließen der Kaliumkanäle induziert die Depolarisation der Betazellen und damit - durch Öffnen der Kalziumkanäle - einen verstärkten Einstrom von Kalzium in die Zellen.
Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.
Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Betazell-Membranprotein, das mit dem ATP-abhängigen Kaliumkanal in Verbindung steht, sich jedoch von der üblichen Sulfonylharnstoff-Bindungsstelle unterscheidet.

***Extrapankreatische Wirkungen***

Extrapankreatische Wirkungen sind z.B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes sowie eine Herabsetzung der hepatischen Insulinaufnahme.
Die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die periphere Muskulatur und das Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glukose in diese Gewebe ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor für den Glukoseverbrauch. Glimepirid erhöht die Zahl aktiver Glukose-Transportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen sehr schnell, wodurch es zu einer Stimulierung der Glukoseaufnahme kommt.
Glimepirid erhöht die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C. Diese Wirkung könnte mit der arzneimittelinduzierten Lipogenese und Glykogensynthese in isolierten Fett- und Muskelzellen im Zusammenhang stehen.
Glimepirid hemmt die hepatische Glukoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fruktose-2,6-Bisphosphat, das seinerseits die Glukoneogenese hemmt.

***Allgemeines***

Bei gesunden Probanden beträgt die kleinste wirksame orale Dosis etwa 0,6 mg. Die Wirkung von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Reaktion auf akute körperliche Aktivität – eine Verminderung der Insulinsekretion – bleibt unter Glimepirid erhalten.
Die Einnahme des Arzneimittels 30 Minuten oder unmittelbar vor der Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Wirkung. Bei diabetischen Patienten kann eine gute Stoffwechseleinstellung über 24 Stunden mit einer täglichen Einmalgabe erreicht werden.
Obwohl der Hydroxymetabolit von Glimepirid eine geringe, aber signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels bei gesunden Probanden verursacht, trägt dies nur in geringem Maß zur Gesamtwirkung des Arzneimittels bei.

***Kombinationstherapie mit Metformin***

In einer Studie konnte bei Patienten, bei denen mit der Maximaldosierung von Metformin keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erreicht wurde, in der Kombinationstherapie mit Glimepirid eine verbesserte Stoffwechseleinstellung erzielt werden.

***Kombinationstherapie mit Insulin***

Es liegen nur begrenzte Daten zur Kombinationstherapie mit Insulin vor. Bei Patienten, bei denen mit der Maximaldosierung von Glimepirid allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie mit Insulin begonnen werden. In zwei Studien erzielte die Kombination mit Glimepirid 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 24-wöchige klinische Studie (Glimepirid bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich) wurde mit 285 Kindern und Jugendlichen (8 – 17 Jahre) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt.
Sowohl Glimepirid als auch Metformin bewirkten einen signifikanten Abfall des HbA1c-Werts vom Ausgangswert (Glimepirid -0,95 (SE 0,41), Metformin -1,39 (SE 0,40)). Glimepirid erfüllte jedoch nicht die Nichtunterlegenheitskriterien gegenüber Metformin bezüglich der mittleren Änderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert. Der Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,44% zugunsten von Metformin. Der obere Grenzwert (1,05) des 95%-Konfidenzintervalls für den Unterschied lag somit nicht unterhalb der 0,3%-Nichtunterlegenheitsgrenze.

Es ergaben sich nach der Glimepirid-Behandlung keine neuen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu erwachsenen Patienten. Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten liegen bisher nicht vor.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***

Glimepirid ist nach oraler Einnahme vollständig bioverfügbar. Die 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 Einnahme 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 dem von Albumin entspricht, eine hohe Proteinbindung (>99%) und eine niedrige Clearance (ca. 48 ml/min).

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

***Biotransformation und Elimination***

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

Nach einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Glimepirid wurden 58% der Radioaktivität im Urin und 35% in den Faeces nachgewiesen. Es wurde keine unveränderte Ausgangssubstanz im Urin nachgewiesen. Zwei Metabolite, die sehr wahrscheinlich aus der hepatischen Verstoffwechselung (hauptsächlich über das Enzym CYP2C9) hervorgehen, wurden sowohl im Urin als auch in den Faeces gefunden: das Hydroxy- und das Carboxy-Derivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betrugen die terminalen Halbwertszeiten dieser Metabolite 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 Variabilität war sehr gering. Es kam zu keiner relevanten Akkumulation.

***Besondere Patientengruppen:***

Die pharmakokinetischen Daten waren bei Männern und Frauen ähnlich, ebenso bei jüngeren und älteren (über 65-jährigen) Patienten.

Bei Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance war die Glimepirid-Clearance tendenziell erhöht sowie die durchschnittliche Serumkonzentration verringert. Dies beruht wahrscheinlich auf der rascheren Elimination durch eine niedrigere Proteinbindung. Die renale Elimination der zwei Metabolite war vermindert. Insgesamt muss bei diesen Patienten kein erhöhtes Akkumulationsrisiko angenommen werden.

Die Pharmokokinetik bei fünf nicht-diabetischen Patienten nach einer Gallenwegsoperation war mit der von gesunden Personen vergleichbar.

***Kinder und Jugendliche***

Eine Studie untersuchte die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer 1 mg-Einzeldosis Glimepirid bei 30 nicht nüchternen pädiatrischen Patienten (4 Kinder von 10 bis 12 Jahren, 26 Jugendliche von 12 bis 17 Jahren) mit Diabetes mellitus Typ 2. Die mittlere AUC(0–zuletzt), $C_{max}$ und $t_{1/2}$ waren vergleichbar mit den zuvor bei Erwachsenen beobachteten Werten.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in der präklinischen Anwendung beobachteten Wirkungen traten bei Expositionen auf, die ausreichend deutlich über der maximalen Exposition des Menschen lagen, dass von einer geringen klinischen Bedeutung ausgegangen werden kann, bzw. waren Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Blutzuckersenkung) der Substanz. Diese Ergebnisse beruhen auf den üblichen Studien zur pharmokologischen Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Bei den letzteren Untersuchungen (Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität) wurden die beobachteten unerwünschten Wirkungen als Folge der blutzuckersenkenden Wirkungen der Substanz bei Muttertieren und Nachkommen eingestuft.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon
Magnesiumstearat
***Farbstoffe:***

***1-mg-Tabletten:***
Eisenoxid rot (E 172)
***2-mg-Tabletten:***
Eisenoxid gelb (E 172), Tartrazin (E 102), Brilliantblau FCF (E 133), Gelborange S (E 110)
***3-mg-Tabletten:***
Eisenoxid gelb (E 172)
***4-mg-Tabletten:***
Indigocarmin (E 132)

**6.2 Inkompatibilitäten**
Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**
3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**
Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**
PVC/Aluminium-Blisterpackungen.
***Packungsgrößen:***
10, 20, 30, 50, 60, 90 und 120 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung**
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

**8. Zulassungsnummer**
1–28163

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
15. April 2009

**10. Stand der Information**
Februar 2014

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.