Glimepirid Genericon 2 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 2 mg Glimepirid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße, längliche Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glimepirid Genericon 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

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

Negative Effekte, z.B. aufgrund nicht eingehaltener Diätvorschriften, können durch die Gabe von oralen Antidiabetika oder Insulin nicht kompensiert werden.

Die Dosierung wird individuell aufgrund der Blut- und Harnzuckerwerte festgelegt.

Die Initialdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei gutem Ansprechen des Patienten kann in der Folge diese Dosis beibehalten werden.

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. Für diese höheren Dosierungen steht auch Glimepirid Genericon 3 mg Tabletten zur Verfügung. Bei Dosen von täglich mehr als 4 mg Glimepirid konnte nur noch in Einzelfällen eine Wirkungsverbesserung beobachtet werden. Die tägliche Maximaldosis von 6 mg Glimepirid sollte nicht überschritten werden.

Bei Patienten, die selbst mit der Höchstdosis von Glimepirid Genericon nicht adäquat eingestellt werden können, kann gleichzeitig eine Insulin-Behandlung begonnen werden. Unter Beibehaltung der Glimepirid-Dosis wird die Insulin-Therapie in niedriger Dosierung begonnen und abhängig von der gewünschten Stoffwechseleinstellung anschließend titriert.

Diese Kombinationsbehandlung darf nur unter strenger ärztlicher Kontrolle 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.

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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 mit Glimepirid eine Dosiskorrektur notwendig sein.

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

Weiters könnte aufgrund einer Gewichtsänderung des Patienten oder Änderung des Lebensstils bzw. anderer Faktoren, die das Risiko einer Hypo- oder Hyperglykämie erhöhen, ebenfalls eine Dosisanpassung notwendig sein.

Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid Genericon:

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf eine Therapie mit Glimepirid Genericon ist prinzipiell möglich. Bei einem Wechsel auf Glimepirid Genericon muss aber die Stärke sowie die Halbwertszeit der bisherigen Medikation beachtet werden.

In einigen Fällen, insbesondere bei Antidiabetika mit einer langen Halbwertszeit (z.B. Chlorpropamid), ist eine Washout-Phase von wenigen Tagen in Betracht zu ziehen, um das Risiko einer hypoglykämischen Reaktion aufgrund eines additiven Effekts zu vermindern.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag.

Ist aufgrund der Stoffwechselkontrolle eine Erhöhung der Glimepirid-Dosis notwendig, erfolgt diese stufenweise in der bereits beschriebenen Art.

Wechsel von Insulin auf Glimepirid Genericon:

Bei Typ-II-Diabetikern, die bisher mit Insulin behandelt wurden, kann ausnahmsweise ein Wechsel auf

Glimepirid Genericon angezeigt sein. Ein solcher Wechsel sollte unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen:

Siehe 4.3 Gegenanzeigen.

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 Abschnitt 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 Altersklasse nicht empfohlen werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

Glimepirid Genericon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

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

Glimepirid Genericon ist während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glimepirid Genericon ist unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit einzunehmen.

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

Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Verminderung des Reaktionsvermögens, Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit, Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Konvulsionen, Somnolenz, Bewusstseinsverlust bis hin 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 unverzügliche Verabreichung von Kohlenhydraten (Zucker) können diese Symptome fast immer rasch kontrolliert werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.

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

Bei einer schweren oder verlängerten Hypoglykämie, die mit der üblichen Gabe von Zucker nur vorübergehend beherrscht werden kann, ist eine sofortige ärztliche, 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 Glimepirid
- bestimmte nicht kompensierte Störungen des endokrinen Systems, die den Kohlenhydratstoffwechsel bzw. den Gegenregulationsmechanismus einer Hypoglykämie beeinflussen (z.B. bei bestimmten Schilddrüsenfunktionsstörungen und bei Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz)
- gleichzeitige Einnahme bestimmter Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5)

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

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

In Stresssituationen (z.B. nach Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten usw.)

kann vorübergehend eine Umstellung auf Insulin notwendig sein.
Es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung mit Glimepirid bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen bzw. bei Dialysepatienten vor. Daher ist bei 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, sollen diese Patienten besonders überwacht und eine alternative, nicht auf Sulfonylharnstoffen beruhende Behandlung in Betracht gezogen werden.
Glimepirid Genericon enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 das Cytochrom P450 2C9 (CYP 2C9) 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 Ergebnisse einer in vitro-Wechselwirkungsstudie, dass die AUC von Glimepirid durch Fluconazol, einem potenten CYP 2C9-Hemmer, ungefähr um das 2-fache erhöht wird.
Aufgrund der Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen können folgende Wechselwirkungen auftreten:

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
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ
- Disopyramid
- Fenfluramin
- Fibrate
- ACE-Hemmer
- Fluoxetin, MAO-Hemmer
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
- Sympatholytika
- Cyclophosphamid, Trophosphamid und Ifosfamid
- Miconazol, Fluconazol
- Pentoxifyllin (parenteral in hohen Dosen)
- Tritoqualin

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

- Östrogene und Gestagene/Progestagene
- Saluretika, Thiaziddiuretika
- Schilddrüsen-stimulierende Mittel, Glucokortikoide
- Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin
- Adrenalin und Sympathomimetika
- Nicotinsäure (in hohen Dosen) und Nicotinsäure-Derivate
- Laxantien (bei Langzeitanwendung)
- Phenytoin, Diazoxid
- Glucagon, Barbiturate und Rifampicin
- Acetazolamid

H_2-Antagonisten, Beta-Blocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.
Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Beta-Blockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin

können die Anzeichen einer adrenergen Gegenreaktion 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

– ***Risiko in Zusammenhang mit Diabetes***

Abnormale Zuckerwerte 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 drüber informieren.

– ***Risiko in 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 ist Glimepirid während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert.
Wird während einer Behandlung mit Glimepirid eine Schwangerschaft geplant oder tritt eine Schwangerschaft ein, soll die Patientin so früh als möglich auf Insulin umgestellt werden.

Stillzeit:

Beim Menschen ist über die Ausscheidung in die Muttermilch 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, darf während der Behandlung mit Glimepirid nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann als Folge einer Hypo- oder Hyperglykämie bzw. beispielsweise aufgrund einer visuellen Beeinträchtigung, vermindert sein. Dies kann vor allem in Situationen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind, ein Risiko darstellen (z.B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen).
Dem Patienten ist anzuraten, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung der Warnsymptome einer Hypoglykämie besonders wichtig. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen überhaupt ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien basieren auf Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen. Sie sind entsprechend 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, Erythrozytopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, 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, Diarrhoe, 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, Ausschlag, 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 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

Symptome

Nach Einnahme einer Überdosis kann eine Hypoglykämie auftreten, die 12 bis 72 Stunden anhalten und nach anfänglicher Besserung wieder auftreten kann. Die Symptome können auch 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 Glimepirid Genericon eingenommen, ist vor der Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat eine Magenspülung vorzunehmen. Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung angezeigt. Es muss so rasch wie möglich mit der Verabreichung von Glucoselösung begonnen werden, gegebenenfalls mit einer i.v.-Bolus-Gabe 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 Glimepirid Genericon 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: orale Antidiabetika, 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 β-Zellen des Pankreas. Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen beruht dieser Effekt vor allem auf einer Verbesserung der Ansprechbarkeit der β-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 Kalium-Kanäle in der Membran der β-Zellen. Das Schließen dieser Kanäle führt zu einer Depolarisation der β-Zelle

und bewirkt – durch Öffnen der Kalzium-Kanäle – einen verstärkten Einstrom von Kalzium in die Zelle. Dies bedingt die Insulinfreisetzung durch Exozytose.
Glimepirid bindet mit einer hohen Exchange-Rate an ein bestimmtes β-Zellmembranprotein, das mit den ATP-sensitiven Kaliumkanälen im Zusammenhang steht, wodurch es sich aber von der Bindungsstelle herkömmlicher Sulfonylharnstoffe stark unterscheidet.

Extrapankreatische Aktivität:

Extrapankreatische Wirkungen sind z.B. eine Verbesserung der Insulin- Empfindlichkeit 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 Glucose-Transportproteine in den Plasma- Membranen 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 Probanden betrug die niedrigste wirksame orale Dosis 0,6 mg. Die Wirksamkeit von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar.
Die physiologische Reaktion auf akute 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 Serum-Glucose 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 8mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich) über 24 Wochen wurde an 285 Kindern (8 – 17 Jahre) mit Typ-II Diabetes durchgeführt. Sowohl Glimepirid als auch Metformin führten zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Ausgangswerts (Glimepirid – 0,95 (se 0,41); Metformin – 1,39 (se 0,40)).
Hinsichtlich der mittleren Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswerts 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 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 Absorption, lediglich die Absorptionsrate 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 Serum-Halbwertszeit, 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 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 bis 6 bzw. 5 bis 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 fünf Nicht-Diabetikern nach einer Gallengangs-Operation waren jene von Probanden ähnlich.

Kinder und Jugendliche:

Eine Studie nach Nahrungsaufnahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Toleranz einer einmalig verabreichten 1 mg-Dosis 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 (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)
Povidon
Maisstärke
Talkum
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung.
10 und 30 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

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer:

1–26781

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Dezember 2006 / 28. März 2012

10. Stand der Information

Februar 2014.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.