



### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Glimegamma® 1 mg Tabletten  
Glimegamma® 2 mg Tabletten  
Glimegamma® 3 mg Tabletten  
Glimegamma® 4 mg Tabletten  
Glimegamma® 6 mg Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 mg Tabletten  
Eine Tablette enthält 1 mg Glimepirid.

2 mg Tabletten  
Eine Tablette enthält 2 mg Glimepirid.

3 mg Tabletten  
Eine Tablette enthält 3 mg Glimepirid.

4 mg Tabletten  
Eine Tablette enthält 4 mg Glimepirid.

6 mg Tabletten  
Eine Tablette enthält 6 mg Glimepirid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

1 mg Tabletten  
Es handelt sich um längliche, rosa Tabletten mit beidseitiger Bruchrille.

2 mg Tabletten  
Es handelt sich um längliche, grüne Tabletten mit beidseitiger Bruchrille.

3 mg Tabletten  
Es handelt sich um längliche, blaßgelbe Tabletten mit beidseitiger Bruchrille.

4 mg Tabletten  
Es handelt sich um längliche, hellblaue Tabletten mit beidseitiger Bruchrille.

6 mg Tabletten  
Es handelt sich um längliche, hellorangene Tabletten mit beidseitiger Bruchrille.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Glimegamma® 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

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

##### Dosierung

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

Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechsel-

einstellung sollte diese Dosis in der Therapie beibehalten werden.

Für die unterschiedlichen Dosierungen stehen entsprechende Stärken zu Verfügung.

Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht 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 von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine begleitende Therapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird. Diese kombinierte Therapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Stoffwechseleinstellung mit der maximalen Tagesdosis von Glimegamma® erzielt wird, kann erforderlichenfalls zusätzlich Insulin gegeben werden. Dabei wird unter Beibehaltung der Glimepirid-Dosierung die Insulin-Behandlung mit niedriger Dosis begonnen, die in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Diese kombinierte Therapie soll unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Normalerweise ist eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend. Es wird eine Einnahme unmittelbar vor oder während des 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, kann er vermutlich mit einer Diät allein ausreichend eingestellt werden.

Während der Behandlung kann der Glimepirid-Bedarf fallen, da eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer erhöhten Insulin-Empfindlichkeit einhergeht. Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, muss daher rechtzeitig eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden. Eine Dosisanpassung kann auch notwendig werden, wenn sich das Gewicht des Patienten, sein Lebensstil oder andere Faktoren ändern, die das Risiko einer Hypo- oder Hyperglykämie erhöhen.

##### Wechsel von einem anderen oralen Antidiabetikum auf Glimegamma®

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimegamma® ist grundsätzlich möglich. Bei einem Wechsel auf Glimegamma® müssen die Stärke und die Halbwerts-

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

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag.

Je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung kann die Glimepiriddosis wie oben beschrieben schrittweise erhöht werden.

##### Wechsel von Insulin auf Glimegamma®

In den Ausnahmefällen, in denen Typ 2-Diabetiker mit Insulin behandelt werden, kann ein Wechsel auf Glimegamma® angezeigt sein. Der Wechsel soll unter enger ärztlicher Überwachung vorgenommen werden.

##### Besondere Patientengruppen

- Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Siehe unter 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 bedingt 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 hier nicht empfohlen.

##### Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Glimegamma® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- insulinpflichtigem Diabetes
- diabetischem Koma
- Ketoazidose
- Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel zur Behandlung mit Insulin erforderlich

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glimegamma® muss unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen oder völlig ausgelassen, kann es während der Behandlung mit Glimegamma® zu einer Hypoglykämie kommen. Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind z.B.: Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, 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 hin zu Koma, flache Atmung und Bradykardie.

Zusätzlich können Zeichen einer adrenergen Gegenregulation vorhanden sein wie z. B. vermehrtes 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 Sulfonharnstoffen 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 Zucker verabreichungen nur vorübergehend behoben werden kann, erfordert eine sofortige medizinische Behandlung, gegebenenfalls ist eine Krankenhauseinweisung erforderlich.

Folgende Faktoren können eine Hypoglykämie begünstigen:

- mangelnde Bereitschaft oder (vor allem bei älteren Patienten) Unfähigkeit des Patienten zur Mitarbeit
- Unterernährung, unregelmäßige oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden
- Ungleichgewicht zwischen körperlicher Betätigung und Kohlenhydrataufnahme
- Änderungen der Diät
- Alkoholkonsum, insbesondere in Verbindung mit ausgelassenen Mahlzeiten
- eingeschränkte Nierenfunktion
- schwere Leberfunktionsstörung
- Überdosierung von Glimegamma®
- bestimmte nicht-kompensierte Störungen des endokrinen Systems, die den Kohlenhydratstoffwechsel oder den Gegenregulationsmechanismus einer Hypoglykämie beeinflussen (wie zum Beispiel bei bestimmten Störungen der Schilddrüsenfunktion und der Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindensuffizienz)
- gleichzeitige Verabreichung bestimmter anderer Arzneimittel (siehe unter Abschnitt 4.5)

Die Behandlung mit Glimegamma® erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte. Zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen.

Während der Behandlung mit Glimegamma® 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 etc.) kann eine vorübergehende Umstellung auf Insulin indiziert sein.

Zur Anwendung von Glimepirid bei Patienten mit schwerer Leberfunktions Einschränkung oder 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 Sulfonharnstoffverbindungen kann zu einer hämolytischen Anämie führen. Aufgrund der Zugehörigkeit zu der Klasse der Sulfonharnstoffe sollte Glimepirid nur mit Vorsicht bei Patienten mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden. Ferner sollte eine Behandlung mit einem nicht-sulfonharnstoffhaltigen Ersatzpräparat in Betracht gezogen werden.

Glimegamma® enthält Lactose. Patienten mit einer seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einem Glukose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom sollten Glimegamma® nicht einnehmen.

Glimegamma® 6 mg Tabletten enthalten den Farbstoff Gelborange S. Gelborange S kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Glimegamma® 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 Sulfonharnstoffen sind folgende Wechselwirkungen zu nennen:

Eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung und dadurch bedingt in einigen Fällen eine Hypoglykämie, kann auftreten, wenn z. B. eines der folgenden Arzneimittel zusammen mit Glimegamma® eingenommen wird:

- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyfenbutazon
- Insulin und orale Antidiabetika, wie z. B. Metformin
- Salicylate und p-Amino-Salicylsäure
- Anabolika und männliche Sexualhormone
- Chloramphenicol, bestimmte lang wirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolon-Antibiotika und Clarithromycin
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ
- Fenfluramin,
- Disopyramid
- Fibrate
- ACE-Hemmer
- Fluoxetin, MAO Hemmer

- Allopurinol, Probenecid, Sulfapyrazon
- Sympatholytika
- Cyclophosphamid, Trofosphamid und Ifosphamid
- Miconazol, Fluconazol
- Pentoxifyllin (hochdosiert parenteral)
- Tritoqualin

Zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung und damit zu erhöhten Blutzuckerspiegeln kann es kommen, wenn z. B. einer der folgenden Wirkstoffe zusammen mit Glimegamma® eingenommen wird:

- Östrogene und Progestagene
- Saluretika, Thiazid-Diuretika
- Schilddrüsenstimulierende Wirkstoffe, Glukokortikoide
- Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin
- Adrenalin und Sympathikomimetika
- Nikotinsäure (hochdosiert) und Nikotinsäure-Derivate
- Laxantien (bei Langzeitanwendung)
- Phenytoin, Diazoxid
- Glukagon, Barbiturate und Rifampicin
- Acetazolamid

H<sub>2</sub>-Antagonisten, Betarezeptorenblocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.

Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Betarezeptorenblockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Zeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation reduziert sein oder ganz fehlen.

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

Glimepirid kann die Wirkungen von Kumarinderivaten entweder verstärken oder vermindern.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Diabetes: 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.

Risiko im Zusammenhang mit Glimepirid: 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 darf 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 schnell 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 kann 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 aus klinischen Untersuchungen beruhen auf der Anwendung von Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen und sind nach Systemorganklassen und in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit gelistet:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$   
Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$   
Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$   
Selten:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$   
Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Selten:** Thrombozytopenie, Leukopenie, Erythropenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Panzytopenie, die in der Regel nach Absetzen des Medikaments reversibel sind. Nach Markteinführung wurden Einzelfälle schwerwiegender Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenanzahl unterhalb von  $10.000/\mu\text{l}$  und thrombozytopenische Purpura berichtet (Häufigkeit nicht bekannt).

#### Erkrankungen des Immunsystems

**Sehr selten:** leukozytoklastische Vaskulitis, leichte Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich zu schwerwiegenden Reaktionen, wie Atemnot, Blutdruckabfall und manchmal Schock entwickeln können.

**Nicht bekannt:** Entwicklung von Kreuzallergien gegen Sulfonylharnstoffe, Sulfonamide oder verwandte Substanzen.

#### 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, wie bei anderen blutzuckersenkenden Therapien von individuellen Faktoren, wie Diätgewohnheiten und der Dosierung ab (siehe auch unter Abschnitt 4.4).

#### Augenerkrankungen

**Nicht bekannt:** Vorübergehende Sehstörungen insbesondere zu Behandlungsbeginn aufgrund der Blutzuckerschwankungen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Sehr selten:** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Druckgefühl, Völlegefühl und Bauchschmerzen, die in seltenen Fällen zu einem Abbruch der Behandlung führen.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

**Nicht bekannt:** Erhöhung der Leberenzymwerte.

**Sehr selten:** Leberfunktionseinschränkungen (z. B. Cholestase und Ikterus), Hepatitis und Leberversagen.

#### 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.

#### Meldung von 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:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

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 nach 24 Stunden 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.

#### Behandlung

Die Behandlung besteht in erster Linie darin, eine Absorption zu verhindern, indem ein Erbrechen ausgelöst und dann Wasser oder Limonade mit Aktivkohle (Absorbens) und Natrium-Sulfat (Laxantium) getrunken wird. Wenn große Mengen eingenommen wurden, ist eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle und Natrium-Sulfat angezeigt. Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung in einem Krankenhaus angezeigt. Mit der Gabe von Glukose sollte so bald wie möglich begonnen werden, nötigenfalls mit einer intravenösen Bolusinjektion von 50 ml einer 50%igen Lösung, gefolgt von einer Infusion einer 10%igen Lösung unter ständiger Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Die weitere Behandlung sollte entsprechend der Symptome erfolgen.

Insbesondere bei der Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von Glimegamma® bei Kleinkindern und Kindern muss die verabreichte Glukosedosis 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, Sulfonylharnstoffderivate  
ATC-Code: A10B B12.

Glimepirid ist ein oral wirksamer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei 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 Glukosereiz. 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 Kalziumkanäle – zu einem vermehrten Einstrom von Kalzium in die Zelle.

Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.

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





#### Extrapankreatische Aktivität:

Extrapankreatische Wirkungen sind zum Beispiel eine Verbesserung der Insulin-Empfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme.

Die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glukose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor im Glukoseverbrauch. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glukosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glukoseaufnahme kommt.

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

Glimepirid hemmt die hepatische Glukoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fruktose-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 ob das Arzneimittel 30 Minuten oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei diabetischen Patienten kann eine gute Stoffwechseleinstellung über 24 Stunden mit einer täglichen Einmalgabe erreicht werden.

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

#### Kombinationstherapie mit Metformin

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

#### Kombinationstherapie mit Insulin

Daten zur Kombinationstherapie mit Insulin liegen nur begrenzt vor. Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Stoffwechseleinstellung mit der Maximaldosierung von Glimepirid erzielt wird, kann mit einer gleichzeitigen Insulin-Behandlung begonnen werden. In zwei Studien erzielte die Kombination die gleiche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung wie Insulin allein; jedoch war in der Kombinationstherapie eine geringere durchschnittliche 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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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 wird leicht verringert. Maximale Serumkonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden circa 2,5 Stunden nach der oralen Verabreichung erreicht (im Mittel 0,3 µg/ml bei wiederholter Gabe von 4 mg täglich) und es besteht eine lineare Beziehung zwischen Dosis und  $C_{max}$  sowie AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve.).

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

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

Biotransformation und Elimination: Die mittlere Serumhalbwertszeit die für die Serumkonzentration nach wiederholter Gabe von Bedeutung ist, beträgt etwa 5 bis 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 % im Faeces wieder. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen. Zwei Metaboliten – die wahrscheinlich aus der Verstoffwechselung in der Leber (vorwiegend CYP2C9) hervorgehen – wurden sowohl im Harn als auch im Faeces nachgewiesen: das Hydroxy-Derivat und das Carboxy-Derivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betrug die terminalen Halbwertszeiten dieser Metaboliten 3 bis 6 bzw. 5 bis 6 Stunden.

Der Vergleich einer einzelnen mit wiederholten täglichen Einmalgaben ergab keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik, und die intraindividuelle Schwan-

kungsbreite war sehr gering. Es kam zu keiner relevanten Akkumulation.

#### Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik war bei Männern und Frauen ähnlich, ebenso bei jüngeren und älteren (> 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 resultierte. Die renale Elimination der beiden Metaboliten war vermindert. Insgesamt muss bei diesen Patienten kein erhöhtes Akkumulationsrisiko angenommen werden.

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

#### Kinder und Jugendliche

Eine ernährungskontrollierte Studie, bei der die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer 1-mg-Einzeldosis Glimepirid bei 30 pädiatrischen Patienten (4 Kinder im Alter von 10–12 Jahren und 26 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes untersucht wurde, zeigte mittlere AUC<sub>(0–last)</sub>,  $C_{max}$  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 eine geringe klinische Bedeutung haben, oder waren Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) des Wirkstoffes. Dieses Ergebnis beruht auf üblichen pharmakologischen Untersuchungen zur Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität, zur Karzinogenität 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 Wirkstoffes bei Schwangeren und Nachkommen eingestuft.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon K 30  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

1 mg Tabletten:  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
2 mg Tabletten:  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172),  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)  
3 mg Tabletten:  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
4 mg Tabletten:  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)  
6 mg Tabletten:  
Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

1 mg Tabletten: 2 Jahre  
2 mg, 3 mg, 4 mg und 6 mg Tabletten:  
3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Transparente PVC/Aluminium Blisterpackungen  
1 mg Tabletten: 30 und 120 Tabletten.  
2 mg Tabletten: 30 und 120 Tabletten.  
3 mg Tabletten: 30 und 120 Tabletten.  
4 mg Tabletten: 30, 60 und 120 Tabletten.  
6 mg Tabletten: 30, 60 und 120 Tabletten.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung und sonstige  
Hinweise**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Deutschland  
Tel: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: info@woerwagpharma.com

**8. Zulassungsnummern**

1 mg Tabletten: 73707.00.00  
2 mg Tabletten: 73708.00.00  
3 mg Tabletten: 73709.00.00  
4 mg Tabletten: 73710.00.00  
6 mg Tabletten: 73711.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

27.08.2008

**10. Stand der Information**

Mai 2013

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt