

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amaryl 1 mg Tabletten
 Amaryl 2 mg Tabletten
 Amaryl 3 mg Tabletten
 Amaryl 4 mg Tabletten
 Amaryl 6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*Amaryl 1 mg Tabletten:*

1 Tablette enthält 1 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 enthält auch 69,0 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Amaryl 2 mg Tabletten:

1 Tablette enthält 2 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 enthält auch 137,2 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Amaryl 3 mg Tabletten:

1 Tablette enthält 3 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 enthält auch 137,0 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Amaryl 4 mg Tabletten:

1 Tablette enthält 4 mg Glimepirid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 enthält auch 135,9 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Amaryl 6 mg Tabletten:

1 Tablette enthält 6 mg Glimepirid.
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 enthält auch 133,6 mg Lactose-Monohydrat und 0,4 mg Gelborange S (E 110) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Amaryl 1 mg Tabletten:

Die Tabletten sind rosa, oblong und beidseitig eingekerbt.

Amaryl 2 mg Tabletten:

Die Tabletten sind grün, oblong und beidseitig eingekerbt.

Amaryl 3 mg Tabletten:

Die Tabletten sind blassgelb, oblong und beidseitig eingekerbt.

Amaryl 4 mg Tabletten:

Die Tabletten sind hellblau, oblong und beidseitig eingekerbt.

Amaryl 6 mg Tabletten:

Die Tabletten sind orange, oblong und beidseitig eingekerbt.

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

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Basis einer erfolgreichen Diabetesbehandlung sind eine adäquate Diät, regelmäßige körperliche Bewegung sowie regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnwerte. Ein Nichteinhalten der Diätempfehlungen kann nicht mit Tabletten oder Insulin kompensiert werden.

Dosierung

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

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

Für unterschiedliche Dosierungen gibt es Tabletten mit geeigneten Stärken.

Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1–2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag 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 alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden.

Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird. Die Kombinationstherapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden.

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

Normalerweise ist eine tägliche Einmalgabe von Glimepirid ausreichend. Es wird eine Einnahme unmittelbar vor oder während eines ausreichenden 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 Diät alleine ausreichend eingestellt werden.

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

● Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Amaryl

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf eine Therapie mit Amaryl ist grundsätzlich möglich. Bei einem Wechsel auf Amaryl müssen die Stärke und die Halbwertszeit der bisherigen Medikation beachtet werden. In einigen Fällen, insbesondere bei Antidiabetika mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Chlorpropamid), ist eine Auswaschphase von wenigen Tagen ratsam, um das Risiko hypoglykämischer Reaktionen aufgrund des additiven Effekts zu vermindern.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Glimepirid-Dosis schrittweise erhöht werden, wie weiter oben beschrieben.

● Wechsel von Insulin auf Amaryl

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

● Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen:

Siehe Abschnitt 4.3.

● Kinder und Jugendliche

Es gibt keine verfügbaren Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Patienten unter 8 Jahren. Für Kinder von 8 bis 17 Jahren gibt es bedingt Daten über Glimepirid als Monotherapie (siehe Abschnitte 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 etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Glimepirid darf in folgenden Situationen nicht verwendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide, den Farbstoff Gelborange S (E 110) (nur für Amaryl 6 mg Tabletten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Diabetes mellitus Typ 1,
- diabetisches Koma,
- Ketoazidose,
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- oder

Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amaryl muss unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen oder völlig ausgelassen, kann es während der Behandlung mit Amaryl zu einer Hypoglykämie kommen. Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind z. B.: Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und vermindertes Reaktionsvermögen, Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Wahrnehmungs-/Empfindungsstörungen, Schwindel, Hilfllosigkeit, Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Krampfanfälle, Benommenheit und Bewusstseinsverlust bis einschließlich Koma, flache Atmung und Bradykardie. Zusätzlich können Zeichen einer adrenergen Gegenregulation vorhanden sein wie z. B. Schwitzen, Kältschweißigkeit, Angst- und Unruhezustände, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Angina Pectoris und Herzrhythmusstörungen.

Das klinische Bild einer schweren Hypoglykämie kann dem eines Schlaganfalls gleichen.

Die Symptome können durch sofortige Kohlenhydrat-(Zucker-)aufnahme fast immer rasch beseitigt werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.

Von anderen Sulfonylharnstoffen ist bekannt, dass es trotz zunächst erfolgreicher Gegenmaßnahmen erneut zu Hypoglykämien kommen kann.

Eine schwere oder über einen längeren Zeitraum andauernde Hypoglykämie, die mit den üblichen Zuckergaben nur vorübergehend behoben werden kann, erfordert eine sofortige medizinische Behandlung, gegebenenfalls ist eine Krankenhauseinweisung erforderlich.

Folgende Faktoren können eine Hypoglykämie begünstigen:

- mangelnde Bereitschaft oder (häufiger bei älteren Patienten) Unfähigkeit des Patienten zur Mitarbeit,
- Unterernährung, unregelmäßige oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden,
- Änderungen der Diät,
- Ungleichgewicht zwischen körperlicher Betätigung und Kohlenhydrataufnahme,
- Alkoholkonsum, insbesondere in Verbindung mit ausgelassenen Mahlzeiten,
- eingeschränkte Nierenfunktion,
- schwere Leberfunktionsstörung,
- Überdosierung von Amaryl,
- bestimmte nicht kompensierte Störungen des endokrinen Systems, die den Kohlenhydratstoffwechsel oder den Gegenregulationsmechanismus einer Hypoglykämie beeinflussen (wie z. B. bei bestimmten Störungen der Schilddrüsenfunktion und bei Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz),

– gleichzeitige Anwendung bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

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

Während der Behandlung mit Amaryl ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahl) erforderlich.

In Belastungssituationen (z. B. nach Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten usw.) kann eine vorübergehende Umstellung auf Insulin indiziert sein.

Zur Anwendung von Amaryl bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung oder bei dialysepflichtigen Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Umstieg auf Insulin angezeigt.

Die Behandlung von Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel mit Sulfonylharnstoffverbindungen kann zu einer hämolytischen Anämie führen. Aufgrund der Zugehörigkeit zu der Klasse der Sulfonylharnstoffe sollte Glimperid nur mit Vorsicht bei Patienten mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden. Ferner sollte eine Behandlung mit einem nicht sulfonylharnstoffhaltigen Ersatzpräparat in Betracht gezogen werden.

Amaryl enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amaryl nicht einnehmen.

Amaryl 6 mg Tabletten enthalten zusätzlich den Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Glimperid gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet, kann es zu einer unerwünschten Verstärkung oder auch Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glimperid kommen. Aus diesem Grund dürfen andere Arzneimittel nur mit Wissen (bzw. auf Verordnung) des Arztes angewendet werden.

Glimperid wird durch Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Es ist bekannt, dass der Metabolismus von Glimperid 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 Glimperid durch Fluconazol, einen der stärksten CYP2C9-Inhibitoren, ungefähr 2-fach erhöht wird.

Ausgehend von den Erfahrungen mit Glimperid und anderen Sulfonylharnstoffen sind die folgenden Wechselwirkungen zu nennen.

Eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung, und damit in einigen Fällen eine Hypoglykämie, kann auftreten, wenn z. B.

eines der folgenden Arzneimittel genommen wird:

- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon,
- Insulin und orale Antidiabetika, wie z. B. Metformin,
- Salicylate und p-Aminosalicylsäure,
- Anabolika und männliche Sexualhormone,
- Chloramphenicol, bestimmte lang wirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolon-Antibiotika und Clarithromycin,
- Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ,
- Fenfluramin,
- Disopyramid,
- Fibrate,
- ACE-Hemmer,
- Fluoxetin, MAO-Hemmer,
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon,
- Sympatholytika,
- Cyclophosphamid, Trofosamid und Ifosfamid,
- Miconazol, Fluconazol,
- Pentoxifyllin (hoch dosiert parenteral),
- Tritoqualin.

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

- Östrogene und Progestagene,
- Saluretika, Thiaziddiuretika,
- schilddrüsenstimulierende Wirkstoffe, Glucocorticoide,
- Phenothiazinderivate, Chlorpromazin,
- Adrenalin und Sympathomimetika,
- Nikotinsäure (hoch dosiert) und Nikotinsäurederivate,
- Laxanzien (bei Langzeitanwendung),
- Phenytoin, Diazoxid,
- Glucagon, Barbiturate und Rifampicin,
- Acetazolamid.

H₂-Antagonisten, Betablocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.

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

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

Glimperid kann die Wirkungen von Cumarinderivaten entweder verstärken oder vermindern.

Colesevelam bindet Glimperid und reduziert so die Resorption von Glimperid aus dem Gastrointestinaltrakt. Glimperid sollte mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen werden, da dann keine Interaktion beobachtet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diabetes-bedingte Risiken:

Abnormale Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft gehen mit einer erhöhten Inzidenz angeborener Missbildungen und perinataler Sterblichkeit einher. Deshalb muss der Blutzuckerspiegel während der Schwan-

gerschaft zur Vermeidung teratogener Risiken eng überwacht werden. Unter diesen Umständen ist eine Umstellung auf Insulin erforderlich. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, müssen ihren Arzt informieren.

Glimepirid-bedingte Risiken:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität, die jedoch vermutlich im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung (Hypoglykämie) von Glimepirid stand (siehe Abschnitt 5.3).

Daher 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 bald wie möglich auf eine Insulintherapie umgestellt werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen des Patienten können infolge einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z. B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten muss geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verminderter 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

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Amaryl und anderen Sulfonylharnstoffen bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens (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, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythropenie, hämolytische Anämie und Panzytopenie, die in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels reversibel sind.

Nicht bekannt: schwere Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenanzahl von weniger als $10.000/\mu\text{l}$ und thrombozytopenische Purpura.

● Erkrankungen des Immunsystems

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

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

● Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypoglykämie.

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

● Augenerkrankungen

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

● Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Selten: Geschmacksstörung.

● Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: erhöhte Leberenzymwerte. Sehr selten: Leberfunktionsstörungen (z. B. mit 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.

Selten: Haarausfall.

● Untersuchungen

Sehr selten: Verringerung der Natriumkonzentration im Blut.

Selten: Gewichtszunahme.

Amaryl 6 mg Tabletten:

Der Farbstoff Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Nach einer Überdosierung kann es zu einer Hypoglykämie kommen, die 12 bis 72 Stunden anhalten und nach anfänglicher Besserung erneut auftreten kann. Die Symptome können sich möglicherweise auch erst 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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline: Sulfonylharnstoff-Derivate, ATC-Code: A10BB12.

Glimepirid ist ein oral wirksamer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei 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 Glucosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapancreatische 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 Betazellmembranprotein, das mit dem ATP-empfindlichen Kaliumkanal in Verbindung steht, sich jedoch von der üblichen Sulfonylharnstoff-Bindungsstelle unterscheidet.

● **Extrapankreatische Aktivität**

Extrapankreatische Wirkungen sind z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme. Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glucose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor im Glucoseverbrauch. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glucosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glucoseaufnahme kommt.

Glimepirid erhöht die Aktivität der Glycosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der substanzinduzierten Lipo- und Glycogenese in isolierten Fett- und Muskelzellen in Zusammenhang stehen dürfte.

Glimepirid hemmt die hepatische Glucoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-Biphosphat, welches wiederum die Glucoseneogenese hemmt.

● **Allgemeines**

Bei gesunden Probanden liegt die kleinste wirksame orale Dosis bei etwa 0,6 mg. Die Wirkung von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Reaktion auf akute körperliche Betätigung, eine Verminderung der Insulinsekretion, bleibt unter Glimepirid erhalten.

Es wurde hinsichtlich der Wirkung kein signifikanter Unterschied festgestellt, gleichgültig ob das Arzneimittel 30 Minuten oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei diabetischen Patienten kann eine gute Stoffwechseleinstellung über 24 Stunden mit einer täglichen Einmalgabe erreicht werden.

Obwohl der Hydroxymetabolit von Glimepirid bei gesunden Probanden eine geringe, aber signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels

bewirkte, trägt dies nur in geringem Maß zur Gesamtwirkung des Arzneimittels bei.

● **Kombinationstherapie mit Metformin**

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

● **Kombinationstherapie mit Insulin**

Daten zur Kombinationstherapie mit Insulin liegen nur begrenzt vor. Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Stoffwechseleinstellung mit der Maximaldosierung von Glimepirid erzielt wird, kann mit einer gleichzeitigen Insulinbehandlung begonnen werden. In zwei Studien erzielte die Kombination die gleiche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung wie Insulin allein; jedoch war in der Kombinationstherapie eine geringere durchschnittliche Insulindosis erforderlich.

● **Besondere Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

● **Resorption**

Die Bioverfügbarkeit von Glimepirid nach oraler Gabe ist vollständig. Die Aufnahme von Nahrung hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorption, lediglich die Resorptionsrate ist leicht verringert. Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden ca. 2,5 Stunden nach oraler Gabe erreicht (im Mittel 0,3 µg/ml bei wiederholter Gabe von 4 mg täglich) und es besteht eine lineare Beziehung zwischen Dosis und C_{max} sowie AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve).

● **Verteilung**

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

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

● **Biotransformation und Eliminierung**

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 % in den Faeces wieder. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen. Zwei Metaboliten – die wahrscheinlich aus der Verstoffwechslung in der Leber (vorwiegend CYP2C9) hervorgehen – wurden sowohl im Harn als auch in den Faeces nachgewiesen: das Hydroxyderivat und das Carboxyderivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betragen 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 Schwankungsbreite war sehr gering. Es kam zu keiner relevanten Akkumulation.

● **Besondere Patientengruppen**

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

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

● **Kinder und Jugendliche**

Eine 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 wurden, zeigte mittlere $AUC_{(0-last)}$, C_{max} und $t_{1/2}$ -Werte, die ähnlich den zuvor bei Erwachsenen beobachteten waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beobachteten präklinischen Effekte traten bei Expositionen auf, die ausreichend weit über der maximalen Exposition von Menschen liegen und eine geringe klinische Bedeutung haben, oder waren Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) des Wirkstoffs. Dieses Ergebnis beruht auf üblichen pharmakologischen Untersuchungen zur Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität. Die bei den zuletzt genannten Untersuchungen (die Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität umfassen) beobachteten Nebenwirkungen wurden als Folge der hypoglykämischen Effekte des Wirkstoffs bei Schwangeren und Nachkommen eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat,
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.),
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich],
mikrokristalline Cellulose,
Povidon (25000).

Amaryl 1 mg Tabletten:

Eisen(III)-oxid (E 172).

Amaryl 2 mg Tabletten:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172),
Indigocarmin (E 132).

Amaryl 3 mg Tabletten:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172).

Amaryl 4 mg Tabletten:

Indigocarmin (E 132).

Amaryl 6 mg Tabletten:

Gelborange S (E 110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg Tabletten: Nicht über 30 °C lagern.

Amaryl 6 mg Tabletten: 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, 28, 30, 60, 112, 120, 280 (Klinikpackung) und 300 (Klinikpackung) 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 Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*

Telefax: (01 80) 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amaryl 1 mg Tabletten: 32638.00.00

Amaryl 2 mg Tabletten: 32638.01.00

Amaryl 3 mg Tabletten: 32638.02.00

Amaryl 4 mg Tabletten: 32638.03.00

Amaryl 6 mg Tabletten: 32638.04.00

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Oktober 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt