

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

MAGNA® 4 mg Tabletten

MAGNA® 6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**MAGNA 4 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 4 mg Glimepirid.

MAGNA 6 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 6 mg Glimepirid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

MAGNA 4 mg Tabletten enthalten 199,34 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

MAGNA 6 mg Tabletten enthalten 299,00 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

MAGNA 4 mg Tabletten

Gelbe, kapselförmige, unbeschichtete Tabletten (10,7 × 5,5 mm) mit abgeschrägten Kanten und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MAGNA 6 mg Tabletten

Gelbe, kapselförmige, unbeschichtete Tabletten (12,5 × 6,5 mm) mit abgeschrägten Kanten und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

MAGNA wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Basis einer erfolgreichen Diabetes-Behandlung sind eine adäquate Diät, regelmäßige körperliche Bewegung sowie regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnwerte. Wenn die empfohlene Diät durch den Patienten nicht eingehalten wird, kann dies nicht mit oralen Antidiabetika oder Insulin kompensiert werden.

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

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

Für unterschiedliche Dosierungsschemata stehen geeignete Stärken zur Verfügung.

Bei nicht zufrieden stellender 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 Glimepirid 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 größeren 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 Glimepirid

Ein Wechsel von anderen oralen Antidiabetika auf Glimepirid ist grundsätzlich möglich. Bei einem Wechsel auf Glimepirid müssen die Stärke und die Halbwertszeit 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 kann die Glimepirid-Dosis schrittweise erhöht werden, wie weiter oben beschrieben.

Wechsel von Insulin auf Glimepirid

In den Ausnahmefällen, in denen Typ-2-Diabetiker mit Insulin behandelt werden, kann ein Wechsel auf Glimepirid angezeigt sein. Der

Wechsel soll unter enger ärztlicher Überwachung vorgenommen werden.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung**

Siehe Abschnitt 4.3

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAGNA bei Kindern unter 8 Jahren ist nicht erwiesen. Zur Anwendung von Glimepirid als Monotherapie bei Kindern im Alter von 8 – 17 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Die vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen reichen nicht aus; daher wird die Anwendung in dieser Population nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

MAGNA darf nicht von Patienten eingenommen werden mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide
- insulinpflichtigem Diabetes
- diabetischem Koma
- Ketoazidose
- schweren 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

MAGNA muss unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen oder völlig ausgelassen, kann es während der Behandlung mit Glimepirid 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, 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. 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.

MAGNA® 4mg/-6mg Tabletten



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 Zuckerverabreichungen 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 Glimepirid
- 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 bei Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz)
- gleichzeitige Verabreichung bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5)

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

Während der Behandlung mit Glimepirid 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 Leberfunktionseinschränkung oder dialysepflichtigen Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist ein Umstieg auf Insulin angezeigt.

Bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) kann durch Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine hämolytische Anämie verursacht werden. Da Glimepirid zu der chemischen Klasse der Sulfonylharnstoffe gehört, sollte es bei Patienten mit G6PD-Mangel nur vorsichtig angewendet und eine Umstellung der Medikation auf Alternativen zu Sulfonylharnstoffen erwogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Glimepirid 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 Sulfonylharnstoffen sind folgende Wechselwirkungen zu nennen:

Wenn z. B. einer der folgenden Wirkstoffe zusammen mit Glimepirid eingenommen wird, kann infolge der Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung in einigen Fällen eine Hypoglykämie auftreten:

- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon
- Insulin und orale Antidiabetika wie Metformin
- Salicylate und p-Aminosalicylsäure
- Anabolika und männliche Sexualhormone
- Chloramphenicol, bestimmte langwirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolonantibiotika und Clarithromycin
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ
- Fenfluramin
- Disopyramid
- Fibrate
- ACE-Hemmer
- Fluoxetin, MAO-Hemmer
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
- Sympatholytika
- Cyclophosphamid, Trofosfamid 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. einer der folgenden Wirkstoffe zusammen mit Glimepirid eingenommen wird:

- Östrogene und Progestagene
- Saluretika, Thiaziddiuretika
- Schilddrüsenstimulierende Wirkstoffe, Glukokortikoide
- Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin
- Adrenalin und Sympathomimetika
- Nikotinsäure (hoch dosiert) und Nikotinsäure-Derivate
- Laxanzien (bei Langzeitanwendung)
- Phenytoin, Diazoxid

- Glucagon, Barbiturate und Rifampicin
- Acetazolamid

H₂-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 Cumarinderivaten entweder verstärken oder vermindern.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Diabetes:

Außerhalb der Norm liegende Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Auftreten angeborener Anomalien und perinataler Mortalität verbunden. Um das Teratogenitätsrisiko zu vermeiden, muss der Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft engmaschig 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:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Glimepirid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die wahrscheinlich mit der pharmakologischen (hypoglykämischen) Wirkung von Glimepirid in Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 5.3).

Daher darf Glimepirid während der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Glimepirid plant, schwanger zu werden, oder 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/Metabolite in die Muttermilch übergehen. 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

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zu den Auswirkungen von Glimepirid auf die Fertilität beim Menschen 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 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

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet; sie sind nachfolgend nach Systemorganklassen und absteigender Inzidenz (Sehr häufig: $\geq 1/10$; Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; Gelegentlich: $\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$; Selten: $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$; Sehr selten: $< 1/10\,000$; Häufigkeit nicht bekannt: auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythropenie, hämolytische Anämie und Panzytopenie. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Häufigkeit nicht bekannt: schwere Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahl unter $10\,000/\mu\text{l}$ und thrombozytopenischer Purpura

Erkrankungen des Immunsystems

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

Häufigkeit nicht bekannt: Kreuzallergien gegen Sulfonylharnstoffe, Sulfonamide oder verwandte Substanzen sind 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, wie bei anderen blutzuckersenkenden Therapien, von individuellen Faktoren, wie Diätgewohnheiten und der Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Vorübergehende Sehstörungen insbesondere zu Behandlungsbeginn aufgrund von Blutzuckerschwankungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, aufgetriebener Bauch, abdominale Beschwerden und Abdominalschmerzen, die in seltenen Fällen zu einem Abbruch der Behandlung führen.

Selten: Geschmacksstörung

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Anomale Leberfunktion (z. B. Cholestase und Ikterus), Hepatitis und Leberversagen

Häufigkeit nicht bekannt: Leberenzyme erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können in Form von Pruritus, Ausschlag, Urtikaria und Photosensitivität auftreten.

Selten: Haarausfall

Untersuchungen

Sehr selten: Natrium im Blut erniedrigt

Selten: Gewichtszunahme

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.

Behandlung 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 Natrium-Sulfat (Laxans). 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 Glucose 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.

Kinder und Jugendliche

Insbesondere bei der Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von MAGNA bei Kleinkindern und Kindern muss die verabreichte Glucosedosis 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; Sulfonylharnstoffe; ATC-Code: A10BB12

Glimepirid ist eine oral wirksame, blutzuckersenkende Substanz, die zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt.

Wirkmechanismus

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 Glucosereiz. 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 Calciumkanäle – zu einem vermehrten Einstrom von Calcium 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 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 Glykosylphosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der substanzinduzierten Lipid- und Glykogenese in isolierten Fett- und Muskelzellen in Zusammenhang stehen dürfte.

Glimepirid hemmt die hepatische Glucoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-bi-

MAGNA® 4 mg/-6 mg Tabletten


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

phosphat, welches wiederum die Glukoneogenese hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Insulin-Dosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei 285 Kindern im Alter von 8 – 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes wurde über 24 Wochen eine aktiv kontrollierte klinische Studie durchgeführt (Glimepirid bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich). Sowohl Glimepirid als auch Metformin zeigten im Vergleich zu den Ausgangswerten eine signifikante Reduzierung des HbA_{1c}-Werts (Glimepirid –0,95 [SE 0,41]; Metformin –1,39 [SE 0,40]). Allerdings erreichte Glimepirid das Kriterium der Nichtunterlegenheit gegenüber Metformin im Hinblick auf die mittlere Veränderung gegenüber dem HbA_{1c}-Ausgangswert nicht. Die Differenz zwischen den beiden Therapieoptionen betrug 0,44 % zu Gunsten von Metformin. Der obere Grenzwert (1,05) des 95%-Konfidenzintervalls für die Differenz lag nicht unter der Nichtunterlegenheits-Marge von 0,3 %. Im Vergleich zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mit Glimepirid wurden bei Kindern keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet. Für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen liegen keine langfristigen Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

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

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.

Zwei Metaboliten – die wahrscheinlich aus der Verstoffwechselung in der Leber (vorwiegend CYP2C9) hervorgehen – wurden sowohl im Harn als auch in den Fäzes nachgewiesen: das Hydroxy-Derivat und das Carboxy-Derivat. Nach oraler Gabe von Glimepirid betrugen die terminalen Halbwertszeiten dieser Metaboliten 3 bis 6 bzw. 5 bis 6 Stunden.

Elimination

Nach einer Einmalgabe von radioaktiv markiertem Glimepirid fanden sich 58 % der Radioaktivität im Harn und 35 % in den Fäzes wieder. Im Harn wurde kein unveränderter Wirkstoff nachgewiesen.

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

Nierenfunktionsstörung

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.

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik war bei Männern und Frauen ähnlich, ebenso bei jüngeren und älteren (> 65 Jahre) Patienten.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie zur Untersuchung von Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit bei der Verabreichung einer einzelnen Glimepirid-Dosis von 1 mg an 30 (nicht-nüchterne) pädiatrische Patienten (4 Kinder im Alter von 10 – 12 Jahren und 26 Kinder im Alter von 12 – 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes wurden für die Mittelwerte von AUC (0-last), C_{max} und Halbwertszeit ähnliche Werte beobachtet wie zuvor bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet, bzw. war dies Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) des Wirkstoffes. Dieses Ergebnis beruht auf üblichen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität, zur Karzinogenität und zur Reproduktionstoxizität. Bei letzteren (die Studien zur Embryotoxizität, Teratogenität und Entwicklungstoxizität umfassen) wurde davon ausgegangen, dass die beobachteten Nebenwirkungen sekundär in Folge der von der Substanz bei den Muttertieren und deren Nachkommen induzierten hypoglykämischen Wirkungen auftraten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon K 30
Polysorbat 80
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung
Packungsgrößen:
30 Tabletten (N1)
120 Tabletten (N2)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, Deutschland
Tel.: (030) 6707-0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707-2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

MAGNA 4 mg Tabletten
63564.03.00

MAGNA 6 mg Tabletten
63564.04.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. August 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig