

Datum: 04.09.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120831-24996-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Glimepirid - hältige Arzneyspezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NL/H/PSUR/0034/001) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Glimepirid – hältigen Arzneyspezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3. Gegenanzeigen

[...]

Glimepirid ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber Glimepirid, anderen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Insulin-abhängigem Diabetes,
- diabetischem Koma,
- Ketoazidose,
- schweren Störungen der Nieren- bzw. Leberfunktion: Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist eine Umstellung auf Insulin erforderlich.

[...]

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

<Produkt> ist unmittelbar vor oder während einer Mahlzeit einzunehmen.



Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen bzw. ausgelassen kann die Behandlung mit <Produkt> zu Hypoglykämien führen.

Mögliche Symptome einer Hypoglykämie sind Kopfschmerzen, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Verminderung des Reaktionsvermögens, Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Tremor, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit, Verlust der Selbstkontrolle, Delirium, zerebrale Konvulsionen, Somnolenz, Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma, oberflächliche Atmung und Bradykardie.

Zusätzlich können auch Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation bestehen wie Schwitzen, feuchtkalte Haut, Angst, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.

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

Durch die unverzügliche Verabreichung von Kohlenhydraten (Zucker) können diese Symptome fast immer rasch kontrolliert werden. Künstliche Süßstoffe zeigen keine Wirkung.

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

Bei einer schweren oder verlängerten Hypoglykämie, die mit der üblichen Gabe von Zucker nur vorübergehend beherrscht werden kann, ist eine sofortige ärztliche, ggf. auch stationäre, Behandlung erforderlich.

Folgende Faktoren können eine Hypoglykämie begünstigen:

- mangelnde Bereitschaft oder (meist bei älteren Patienten) mangelnde Fähigkeit zur Mitarbeit
- schlechter Ernährungszustand, unregelmäßig eingenommene oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden
- Änderungen in der Diät
- Unausgewogenheit zwischen körperlicher Bewegung und Kohlenhydrataufnahme
- Alkoholkonsum, insbesondere, wenn Mahlzeiten ausgelassen wurden
- Nierenfunktionsstörungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- Überdosierung von <Produkt>
- bestimmte nicht kompensierte Störungen des endokrinen Systems, die den Kohlenhydratstoffwechsel bzw. den Gegenregulationsmechanismus einer Hypoglykämie beeinflussen (z.B. bei bestimmten Schilddrüsenfunktionsstörungen und bei Hypophysenvorderlappen- oder der Nebennierenrindeninsuffizienz)
- gleichzeitige Einnahme bestimmter Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5)

Während der Therapie mit <Produkt> sind regelmäßige Kontrollen der Blut- und Harnzuckerwerte erforderlich. Zusätzlich wird die Bestimmung von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen.

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

In Stresssituationen (z.B. nach Unfällen, akuten chirurgischen Eingriffen, fieberhaften Infekten usw.) kann vorübergehend eine Umstellung auf Insulin notwendig sein.

Es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung mit <Produkt> bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen bzw. bei Dialysepatienten vor. Daher ist bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen eine Umstellung auf Insulin angezeigt.





Werden Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel mit Sulfonylharnstoffen behandelt, kann es zu einer hämolytischen Anämie kommen. Da Glimepirid zur Klasse der Sulfonylharnstoffe gehört, sollen diese Patienten besonders überwacht und eine alternative, nicht auf Sulfonylharnstoffen beruhende, Behandlung in Betracht gezogen werden.

<<Produkt> beinhaltet Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.>*
[...]

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Wird Glimepirid gemeinsam mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen, kann sowohl eine unerwünschte Verstärkung als auch eine Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glimepirid auftreten.

Aus diesem Grund sollen andere Arzneimittel nur mit dem Einverständnis des behandelnden Arztes (oder auf ärztliche Verschreibung) eingenommen werden.

Glimepirid wird durch Cytochrom P450 2C9 (CYP 2C9) metabolisiert. Es ist bekannt, dass der Metabolismus durch die gleichzeitige Gabe von CYP 2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin) oder Hemmern (z. B. Fluconazol) beeinflusst wird.

In der Literatur zeigten die Ergebnisse einer *in vivo*-Wechselwirkungsstudie, dass die AUC von Glimepirid durch Fluconazol, einem der potentesten CYP 2C9-Hemmer, ungefähr um das 2-fache erhöht wird.

Aufgrund der Erfahrungen mit Glimepirid und anderen Sulfonylharnstoffen können folgende Wechselwirkungen auftreten:

Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung und damit verbundene mögliche hypoglykämische Reaktionen können unter der gleichzeitigen Gabe von einem der folgenden Arzneimittel auftreten, wie:

- Phenylbutazon, Azapropazon und Oxyphenbutazon
- Insulin und andere orale Antidiabetika, wie z.B. Metformin
- Salicylate und p-amino-Salicylsäure
- Anabolika und männliche Sexualhormone
- Chloramphenicol, bestimmte langwirkende Sulfonamide, Tetracycline, Chinolonantibiotika und Clarithromycin
- Antikoagulantien vom Coumarin-Typ
- Disopyramid
- Fenfluramin
- Fibrate
- ACE-Hemmer
- Fluoxetin, MAO-Hemmer
- Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon
- Sympatholytika
- Cyclophosphamid, Trophosphamid und Ifosfamide
- Miconazol, Fluconazol
- Pentoxifyllin (parenteral in hohen Dosen)
- Tritoqualin.

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





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

H₂-Antagonisten, Beta-Blocker, Clonidin und Reserpin können entweder zu einer Verstärkung oder Verminderung der blutzuckersenkenden Wirkung führen.

Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie Beta-Blockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Gegenregulation der Hypoglykämie abgeschwächt sein oder völlig fehlen.

Alkoholkonsum kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glimепirid in unvorhersehbarer Weise verstärken oder vermindern.

Glimепirid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten verstärken oder vermindern.

[...]

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Schwangerschaft

- Risiko im Zusammenhang mit Diabetes:

Abnormale Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft sind mit einer höheren Inzidenz kongenitaler Anomalien und einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Daher müssen die Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft engmaschig überwacht werden, um ein teratogenes Risiko zu vermeiden. In diesen Fällen muss auf Insulin umgestellt werden. Diabetikerinnen, die eine Schwangerschaft planen, müssen ihren behandelnden Arzt unbedingt darüber informieren.

- Risiko im Zusammenhang mit Glimепirid:

Es gibt keine entsprechenden Daten über die Verabreichung von Glimепirid an schwangere Frauen. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität, die wahrscheinlich auf den pharmakologischen Wirkmechanismus von Glimепirid (Hypoglykämie) zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 5.3). Daher soll Glimепirid während der gesamten Schwangerschaft nicht verwendet werden. Wenn während einer Behandlung mit Glimепirid eine Schwangerschaft geplant wird oder eine solche eintritt, soll die Patientin so früh wie möglich auf Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Glimепirid wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Beim Menschen ist über die Ausscheidung in die Muttermilch nichts bekannt. Da andere Sulfonylharnstoffe in die Muttermilch ausgeschieden werden und da bei gestillten Säuglingen das Risiko einer Hypoglykämie besteht, wird vom Stillen während einer Behandlung mit Glimепirid abgeraten.

[...]

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

[...]





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

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann als Folge einer Hypo- oder Hyperglykämie bzw. beispielsweise aufgrund einer visuellen Beeinträchtigung, vermindert sein. Dies kann vor allem in Situationen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind, ein Risiko darstellen (z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen).

Dem Patienten ist anzuraten, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung der Warnsymptome einer Hypoglykämie besonders wichtig. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen überhaupt ratsam ist.

[...]

4.8. Nebenwirkungen

[...]

Die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Untersuchungen basieren auf Erfahrungen mit <Produkt> und anderen Sulfonylharnstoffen. Sie sind entsprechend der Organsystemklassen und mit abnehmender Inzidenz dargestellt (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: $< 1/10.000$; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Erythrozytopenie, hämolytische Anämie sowie Panzytopenie, die im Allgemeinen nach Therapieabbruch reversibel sind.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: leukozytoklastische Vaskulitis, milde Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu schweren Zuständen mit Dyspnoe, Blutdruckabfall bis hin zum Schock führen können.

Nicht bekannt: Kreuzreaktionen mit Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden oder verwandten Substanzen sind möglich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypoglykämie

Diese hypoglykämischen Reaktionen, die meist unmittelbar nach der Einnahme auftreten, können sehr schwer verlaufen und sind nicht in allen Fällen leicht zu beherrschen. Wie bei jeder medikamentösen Diabetes-Therapie, hängt die Häufigkeit des Auftretens einer Hypoglykämie von individuellen Faktoren wie z. B. Diätgewohnheiten oder Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Aufgrund der sich ändernden Glucosespiegel, können insbesondere zu Therapiebeginn Sehstörungen vorübergehend auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchblähungen, abdominale Beschwerden und Bauchschmerzen, die selten zu einem Abbruch der Therapie führen können.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: hepatische Funktionsstörungen (z.B. mit Cholestase und Ikterus), Hepatitis und Leberversagen.

Nicht bekannt: Erhöhung der Leberenzyme.





Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Es können Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Pruritus, Rash, Urtikaria und Photosensibilität auftreten.

Untersuchungen

Sehr selten: Verminderung der Natriumkonzentration im Blut.

[...]

4.9. Überdosierung

[...]

Nach Einnahme einer Überdosis kann eine Hypoglykämie auftreten, die 12 bis 72 Stunden anhalten und nach anfänglicher Besserung wieder auftreten kann. Die Symptome können auch erst 24 Stunden nach der Einnahme auftreten. Daher wird generell eine stationäre Überwachung des Patienten empfohlen. Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Beschwerden sind möglich. Weiters wird eine Hypoglykämie meist von neurologischen Symptomen wie Unruhe, Tremor, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Koma und Konvulsionen begleitet.

In erster Linie ist eine weitere Resorption von Glimepirid im Organismus zu verhindern, und zwar durch induziertes Erbrechen sowie durch Verabreichung von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxativum) in Wasser oder Limonade.

Wurde eine große Menge <Produkt> eingenommen, ist vor der Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat eine Magenspülung vorzunehmen.

Im Falle einer (schweren) Überdosierung ist eine intensivmedizinische Behandlung angezeigt.

Es muss so rasch als möglich mit der Verabreichung von Glucoselösung begonnen werden, gegebenenfalls mit einer i.v.-Bolus-Gabe von 50 ml einer 50 %igen Glucoselösung und anschließender Infusion einer 10 %igen Glucoselösung unter ständiger Kontrolle des Blutzuckers.

Die weitere Behandlung erfolgt symptomorientiert.

Besonders bei der Behandlung einer Hypoglykämie aufgrund einer versehentlichen Einnahme von <Produkt> bei Kleinkindern und Kindern muss die Dosierung der Glucose, im Hinblick auf das Risiko der Entstehung einer bedrohlichen Hyperglykämie, sorgfältig durchgeführt werden. Die Blutzuckerspiegel müssen engmaschig überprüft werden.

[...]

*nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

