

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Jeder ml enthält 0,6 mg Glibenclamid.

AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Jeder ml enthält 6 mg Glibenclamid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 2,8 mg Natrium und 5 mg Benzoat (E 211). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Suspension zum Einnehmen.  
Weiße Suspension.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

AMGLIDIA wird angewendet bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung des neonatalen Diabetes mellitus.

Es wurde gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe wie AMGLIDIA bei Patienten mit Mutationen in der genetischen Codierung für den ATP-sensitiven Kaliumkanal der  $\beta$ -Zelle und durch das Chromosom 6q24-bedingtem transientem neonatalem Diabetes mellitus wirksam sind.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie mit der Glibenclamid-Suspension sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit sehr früh einsetzendem Diabetes mellitus erfahren ist.

Anweisungen zur Verschreibung

Beim Verschreiben und der Anwendung von AMGLIDIA ist Vorsicht geboten, damit Dosierungsfehler vermieden werden, die durch eine Verwechslung von Milligramm (mg) und Milliliter (ml) entstehen können. Es ist zu gewährleisten, dass die richtige Dosis und Stärke kommuniziert und ausgegeben werden.

Dosierung

Um ein Überschreiten der akzeptablen Natriumbenzoat-Tagesdosis zu vermeiden, darf die tägliche AMGLIDIA-Dosis 1 ml/kg/Tag nicht überschreiten. Daher sollte AMGLIDIA 0,6 mg/ml nicht für eine Dosierung von mehr als 0,6 mg/kg/Tag angewendet werden.

Um die Exposition gegenüber Natriumbenzoat zu begrenzen und im Hinblick auf die Art der Anwendung (Applikationspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 1 ml und 5 ml) wird die Anwendung der 0,6 mg/ml Stärke von AMGLIDIA für höhere als die nachstehend aufgeführten Dosierungen nicht empfohlen:

Siehe Tabelle 1

In allen anderen Fällen ist AMGLIDIA 6 mg/ml vorzuziehen.

Tabelle 1: Empfohlene maximale Dosierung

Körpergewicht (kg)	Empfohlene maximale Dosierung (ausgedrückt in mg/kg/Tag), bei der die 0,6-mg/ml-Stärke von AMGLIDIA angewendet werden kann
Bis zu 10	0,6
11	0,5
12	0,5
13	0,4
14	0,4
15	0,4
16	0,3
17	0,3
18	0,3
19	0,3
20	0,3

Die Behandlung mit AMGLIDIA sollte mit 0,2 mg/kg pro Tag in zwei aufgeteilten Dosen vor dem Füttern (einschließlich Flaschenernährung) eingeleitet und dann um 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden, bis die Insulinunabhängigkeit erreicht ist.

Da AMGLIDIA mithilfe einer Applikationspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegeben wird, die in ml graduiert ist, sollte die berechnete Tagesdosis vom Arzt in ml ausgedrückt werden, wobei die anzuwendende Stärke explizit zu nennen ist.

Die Spritze (1 ml oder 5 ml) wird basierend auf dem anzuwendenden Volumen in ml für jede Dosis gemäß der Verordnung des Arztes gewählt. Für Volumina von mehr als 1 ml muss die 5-ml-Spritze verwendet werden.

Es ist das Volumen zu verwenden, das dem berechneten Volumen am nächsten kommt.

Die Patienten sollten von ihrem behandelnden Arzt während der Titrationsphase engmaschig überwacht werden.

Therapiebeginn im Rahmen einer stationären Behandlung

Die Behandlung mit AMGLIDIA sollte mit einer Dosis von 0,2 mg/kg/Tag in zwei Gaben begonnen werden. Basal- und Bolusinsulin sollten an Tag 1 wie gewohnt verabreicht werden. An Tag 2 kann das Basalinsulin ausgelassen werden, wenn es subkutan verabreicht wird. Bei Verwendung einer Insulinpumpe sollte die Basalrate der Insulinpumpe um 50 % reduziert und gemäß den Messungen der Glucose im Kapillarblut weiter verringert werden. Während des Umstellungszeitraums sollten Bolusinsulin oder Insulinpumpen-Boli nach Bedarf mit den Mahlzeiten gegeben werden, um eine gute glykämische Kontrolle aufrechtzuerhalten. Von Tag 2 bis zum Ende der Titrationsphase sollte die AMGLIDIA-Dosis um 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden, wenn die Glucose im Kapillarblut  $\geq 7$  mmol/l ist. Liegt der Glucosewert im Kapillarblut unter 7 mmol/l, sollte die AMGLIDIA-Dosis nicht erhöht werden und Insulin-Boli vor den Mahlzeiten sollten um 50 % verringert werden.

Die Glucosewerte vor dem Frühstück können sehr langsam abfallen. Die Glucosewerte vor dem Mittag- oder Abendessen fallen schnell

ab und sind in der Regel ein besserer Marker für das Ansprechen auf AMGLIDIA.

Dasselbe Protokoll sollte täglich so lange zu wiederholen werden, bis die Insulinunabhängigkeit erreicht ist. Sobald die Insulingaben beendet sind, wird die Dosis von AMGLIDIA entsprechend der Glucose im Kapillarblut angepasst.

Bei Patienten, denen an Tag 6 noch Insulin verabreicht wird, sollte die AMGLIDIA-Dosis mindestens vier Wochen lang beibehalten werden. Dies kann ambulant erfolgen.

Patienten können entlassen werden, wenn sie keine Insulinbehandlung mehr benötigen, wenn der Zustand mit einer Kombination aus AMGLIDIA und Insulin stabil ist oder wenn mit Insulin allein ein stabiler Zustand erreicht wird.

Einleitung der Behandlung als ambulanter Patient

Die Behandlung mit AMGLIDIA sollte mit einer Dosis von 0,2 mg/kg/Tag in zwei Gaben eingeleitet und schrittweise jede Woche um 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden.

Mit zunehmender Dosis ist es in der Regel möglich, die Insulindosis zu reduzieren und schließlich Insulin ganz abzusetzen.

Ab Woche 2: Wenn die Glucose im Kapillarblut  $\geq 7$  mmol/l ist, sollte AMGLIDIA um 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden und Insulin sollte reduziert werden. Wenn die Glucose im Kapillarblut  $< 7$  mmol/l ist, sollte Insulin reduziert werden.

Wenn der Blutglucosewert nach der Insulinreduzierung ansteigt, sollte die AMGLIDIA-Dosis um 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden. Bei der Insulinreduzierung sollte der Glucosewert vor den Mahlzeiten herangezogen werden.

Dasselbe Protokoll sollte täglich so lange wiederholt werden, bis die Insulinunabhängigkeit erreicht ist. Sobald die Insulingaben beendet sind, wird die Dosis von AMGLIDIA entsprechend der Glucose im Kapillarblut angepasst.

Wenn am Ende einer 5- bis 6-wöchigen Phase keine Anzeichen für ein Ansprechen mit Insulindosen vorliegen, die den zu Beginn angewendeten ähnlich sind, wird empfohlen, eine Woche lang die Verabreichung von Dosen bis zu 2 mg/kg/Tag auszuprobieren.

(In seltenen Fällen hat es 4 Monate gedauert, um eine vollständige Entwöhnung von Insulin zu erzielen).

Wenn bei dieser Dosis von 2 mg/kg/Tag eine eindeutige Reduzierung des Insulinbedarfs erreicht wurde (Reduzierung des Insulins auf mindestens 60 % der Dosis vor Anwendung von AMGLIDIA), dann ist es gerechtfertigt, in ausgewählten Fällen eine höhere AMGLIDIA-Dosis über einen längeren Zeitraum hinweg anzuwenden.

#### Dosisanpassungen und langfristiges Management

Wie in der Literatur und den klinischen Studien mit AMGLIDIA gezeigt, wird bei den meisten Patienten mit neonatalem Diabetes eine durchschnittliche Tagesdosis von etwa 0,2 bis 0,5 mg/kg/Tag erwartet. Gelegentlich wurden höhere Dosen beobachtet, und Dosen bis zu 2,8 mg/kg/Tag wurden laut Literaturangaben erfolgreich und ohne Nebenwirkungen verabreicht. Im Fall eines partiellen Ansprechens auf niedrigere Dosen, das sich durch einen geringeren Insulinbedarf äußert, kann in ausgewählten Fällen eine weitere Dosiserhöhung auf bis zu 2,8 mg/kg/Tag ausprobiert werden.

Bei einigen Kindern kann die glykämische Kontrolle besser erreicht werden, wenn AMGLIDIA 3- oder 4-mal täglich verabreicht wird.

Wenn keine Besserung beobachtet wird (unveränderte Insulinidosis, ähnliche Blutzuckerkontrolle und keine Verbesserung der Neurologie), ist AMGLIDIA abzusetzen.

Während der Titrationsphase sollte die Glucosekonzentration im Kapillarblut weiterhin viermal täglich und vor der Nachtruhe gemessen werden, da der Insulinbedarf weiter sinken kann oder AMGLIDIA titriert werden muss. Sobald ein stabiler Zustand erreicht ist, muss die Glucose in den Blutkapillaren nicht mehr täglich überwacht werden, außer in klinischen Situationen, in denen das Risiko eines metabolischen Ungleichgewichts besteht (siehe unten). In allen Fällen muss HbA1c alle drei Monate überwacht werden.

Manchmal fällt der Blutglucosespiegel ab, obwohl der Patient mit einer gleichbleibenden AMGLIDIA-Dosis behandelt wird. Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, sollte daher in Erwägung gezogen werden, die AMGLIDIA-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen.

Eine Reduzierung der AMGLIDIA-Dosis ist vom behandelnden Arzt in Erwägung zu ziehen und definitiv vorzunehmen, wenn die Glucosewerte unter 4 mmol/l (72 mg/dl) sinken.

Möglicherweise ist es notwendig, die AMGLIDIA-Dosis bei Patienten anzupassen, bei denen Infektionen, Traumata oder Schock auftreten bzw. die eine Narkose erhalten:

- o Bei größeren operativen Eingriffen sollte die Behandlung mit AMGLIDIA durch eine Insulintherapie ersetzt werden;
- o Bei einer Funktionsstörung der Leber oder der Nieren ist unter Umständen eine Reduzierung der Dosis erforderlich;
- o In außergewöhnlichen Belastungssituationen (z. B. Trauma, operativer Eingriff, febrile Infekte) kann sich die Regulierung

der Blutglucose verschlechtern, und unter Umständen ist eine vorübergehende Umstellung auf Insulin notwendig, um eine gute metabolische Kontrolle aufrechtzuerhalten.

Bei den Patienten können gelegentlich sehr hohe Glucosewerte auftreten, d. h. > 20 mmol/l (> 360 mg/dl). In manchen Fällen scheinen diese hohen Glucosewerte mit der normalen AMGLIDIA-Dosis zurückzugehen. In allen Fällen ist allerdings eine engmaschige Überwachung des Blutglucosespiegels erforderlich (siehe auch die Empfehlungen unter dem Abschnitt „Auslassen von Dosen“ weiter unten) und es sind geeignete Maßnahmen zu treffen, um einen normalen Blutzuckerspiegel wiederherzustellen (z. B. Gabe einer dritten täglichen Dosis AMGLIDIA oder Insulin).

#### Bioäquivalenz mit Tabletten

AMGLIDIA und (zerstoßene) Tabletten, die die gleiche Menge an Glibenclamid enthalten, sind nicht bioäquivalent. Die verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

#### Auslassen von Dosen

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, besteht das Risiko einer Hyperglykämie. **Der Blutglucosespiegel muss unverzüglich überprüft und AMGLIDIA baldmöglichst eingenommen werden.** Wenn der Blutglucosespiegel 16,5 mmol/l überschreitet, muss außerdem überprüft werden, ob eine Ketonurie oder Ketonämie vorliegt. Wenn Ketonkörper vorliegen, muss rasch eine Insulininjektion gegeben werden, um das metabolische Gleichgewicht wiederherzustellen. Anschließend ist der behandelnde Facharzt zu kontaktieren.

#### Besondere Patientengruppen

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und strengstens einzuhalten, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Informationen zu schwerer Nierenfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.3.

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und strengstens einzuhalten, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Informationen zu schwerer Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.3.

##### Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMGLIDIA bei älteren Patienten ist nicht erwiesen, da das Arzneimittel bei Kindern angewendet wird.

##### Risikopatienten

Bei unterernährten Patienten oder bei Patienten, deren allgemeiner Gesundheitszustand sich merklich verändert hat oder Patienten mit unregelmäßiger Kalorienzufuhr sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit

der niedrigsten Dosis begonnen und strengstens eingehalten werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird oral als gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen mithilfe einer graduierten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen angewendet. Es wird direkt in den Mund des Kindes gegeben. Die Flasche braucht vor der Anwendung nicht geschüttelt zu werden.

Da keine Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Glibenclamid und Milch durchgeführt wurden und trotz der Tatsache, dass Nahrung keine Auswirkungen auf die Resorption von Glibenclamid hat, wird empfohlen, die Suspension 15 Minuten vor der Fütterung des Kindes mit Milch zu geben.

Es sollte ausschließlich die im Umkarton enthaltene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Je nach dem oral anzuwendenden Volumen gibt es zwei Arten von Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, die bis zu 1 ml bzw. bis zu 5 ml graduiert sind. Jede Spritze gehört zu einer bestimmten Packungsgröße. Die geeignete Spritze (1 ml bzw. 5 ml), die in einer bestimmten AMGLIDIA-Packungsgröße enthalten ist, wird vom Arzt basierend auf dem für jede Dosis anzuwendenden Volumen verschrieben.

Die beiden Spritzen, die jeweils in zwei verschiedenen Packungsgrößen für jede Stärke enthalten sind, sind klar unterscheidbar: Die 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist dünn und klein; die 5-ml-Spritze ist dick und lang.

Die anzuwendende Dosis wird erhalten, indem der Kolben bis zur Skalenmarkierung zurückgezogen wird, die der für das jeweilige Kind bestimmten Dosis entspricht. Die Dosis in ml pro Verabreichung und die Anzahl der Gaben pro Tag müssen genau der ärztlichen Verschreibung entsprechen.

Eine Verabreichung über eine Ernährungs- sonde sollte vermieden werden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf in den folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten mit Ketoazidose ist die kontinuierliche intravenöse Insulininjektion und intravenöse Infusion von physiologischer Natriumchloridlösung nach wie vor die bevorzugte Behandlungsmethode;
- bei Patienten mit Porphyrie;
- bei Patienten, die Bosentan einnehmen (siehe Abschnitt 4.5);
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung;
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Berechnung der Dosis ist besondere Vorsicht geboten. Vor jeder Anwendung sollte sichergestellt werden, dass die richtige Stärke und Spritze verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Glibenclamid sollte nicht bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 1 mit Anzeichen für eine autoimmune Zerstörung der Betazellen angewendet werden.

##### Patienten mit G6PD-Enzym-Mangel

Bei Patienten mit G6PD-Enzym-Mangel wurde im Zusammenhang mit Glibenclamid über Fälle akuter hämolytischer Anämie berichtet. Es sollte diesen Patienten daher nicht verschrieben werden, und, falls verfügbar, wird die Anwendung einer alternativen Behandlung dringend empfohlen. Wenn es keine Alternative gibt, müssen bei der Entscheidung für jeden Patienten das Hämolyserisiko und der von der Behandlung zu erwartende potenzielle Nutzen berücksichtigt werden. Wenn es notwendig ist, dieses Arzneimittel zu verschreiben, muss eine Untersuchung auf das Auftreten einer etwaigen Hämolyse erfolgen.

##### Ketoazidose

Aufgrund von Hyperglykämie ist neonataler Diabetes eine lebensbedrohliche und chronisch schwächende Erkrankung. Zu den Symptomen gehören Durst, häufiges Wasserlassen und Dehydrierung. In schweren Fällen wird dies von einer Ketoazidose begleitet, die tödlich sein kann. Glibenclamid sollte nicht angewendet werden, um diese lebensbedrohliche Erkrankung zu behandeln. Kontinuierliche intravenöse Insulininjektion und intravenöse Infusion von physiologischer Natriumchloridlösung sind hier nach wie vor die bevorzugte Behandlungsmethode.

##### Hypoglykämie

Hypoglykämie kann unter der Behandlung mit blutzuckersenkenden Sulfonamiden auftreten. Diese kann schwerwiegend ausfallen und sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. In diesem Fall ist unter Umständen ein Krankenhausaufenthalt notwendig, und unter Umständen muss über mehrere Tage hinweg Zucker gegeben werden.

##### Durchfall, Übelkeit und Erbrechen

Bei manchen Patienten kann anfänglich Durchfall auftreten, wenn die Dosis der Glibenclamid-Suspension erhöht wird; dieser klingt jedoch ab, wenn die Dosis aufrecht erhalten wird.

Wenn Übelkeit auftritt, kommt es in der Regel nicht zu einer Störung der Blutzuckereinstellung, und die Behandlung mit Insulin muss nicht eingeleitet werden, bis der Patient die Glibenclamid-Suspension einnehmen kann.

Bei starkem Erbrechen sollte jedoch ein schnell wirkendes Insulin angewendet werden, um den Patienten zu behandeln, bis er nicht mehr erbrechen muss.

Bei leichtem Erbrechen sollte ein Antiemetikum gegeben werden, und die Behandlung mit AMGLIDIA kann fortgesetzt werden.

##### Biologische Analysen

Die Blutglucose sollte während der Behandlung mit Glibenclamid regelmäßig überwacht werden. Wenn der Blutglucosespiegel 16,5 mmol/l überschreitet, muss außerdem überprüft werden, ob eine Ketonurie oder Ketonämie vorliegt. Wenn Ketonkörper vorliegen, muss rasch eine Insulininjektion gegeben werden, um das metabolische Gleichgewicht wiederherzustellen.

Der Spiegel des glykosylierten Hämoglobins sollte alle drei Monate gemessen werden, um das metabolische Gleichgewicht des Kindes zu beurteilen.

##### Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden, da ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko besteht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

##### Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden, da ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko besteht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

##### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2,8 mg Natrium pro ml Suspension zum Einnehmen, entsprechend 0,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Ernährung einhalten müssen, zu berücksichtigen.

##### Benzoessäure und Benzoate (Natriumbenzoat)

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzoat pro ml der Suspension zum Einnehmen. Eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blut nach Verdrängung von Albumin kann einen Neugeborenenikerus verstärken und zu einem Kernikerus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.

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

Für die beiden Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen (0,6 mg/ml und 6 mg/ml) wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Hypoglykämie kann auftreten, wenn andere Arzneimittel eingenommen werden.

Arzneimittel mit hoher Proteinbindung, welche außerdem die blutzuckersenkende Wirkung von Glibenclamid aufgrund einer Verdrängung von Glibenclamid von Plasmaproteinen verstärken können, sind z. B. orale Antikoagulantien, Phenytoin, Salicylate und andere nichtsteroidale Entzündungshemmer.

Bei Einnahme anderer Arzneimittel kann hingegen eine Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung eintreten, was wiederum zu höheren Blutglucosespiegeln führt.

Unter dem Einfluss von Sympatholytika wie z. B. Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin können die Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation reduziert oder abwesend sein. Die Symptome einer Hypoglykämie können außerdem leichter ausfallen oder abwesend sein, wenn sich eine Hypoglykämie allmählich entwickelt oder wenn eine autonome Neuropathie vorliegt.

In sehr seltenen Fällen kann eine Unverträglichkeit gegenüber Alkohol auftreten. Sowohl bei akuter als auch bei chronischer Aufnahme von Alkohol oder bei exzessiver Aufnahme von Alkohol durch Personen, die nur gelegentlich trinken, kann die blutzuckersenkende Wirkung von Glibenclamid abgeschwächt oder aber deutlich verstärkt werden, indem seine metabolische Inaktivierung verzögert wird. Disulfiram-ähnliche Reaktionen sind in sehr seltenen Fällen nach der gleichzeitigen Anwendung von Alkohol und Glibenclamid aufgetreten.

Glibenclamid kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin und möglicherweise seine Toxizität erhöhen. Daher wird eine Überwachung und Anpassung der Ciclosporindosis empfohlen, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden.

Colesevelam bindet an Glibenclamid und reduziert die Resorption von Glibenclamid aus dem Gastrointestinaltrakt. Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Glibenclamid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde. Daher sollte Glibenclamid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam gegeben werden.

##### Zusammenfassung der Wechselwirkungen

In der nachstehenden Tabelle ist eine Zusammenfassung der oben aufgeführten Wechselwirkungen sowie weiterer Wechselwirkungen enthalten.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Allgemeine Aspekte

AMGLIDIA wird angewendet bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zur Behandlung des neonatalen Diabetes mellitus.

##### Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten von Glibenclamid zum Einnehmen auf Insulin umgestellt werden. Glibenclamid sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

##### Schwangerschaft

Basierend auf einer begrenzten Menge an veröffentlichten Daten scheint die Anwendung von Glibenclamid während des 1. Trimenons nicht zu vermehrtem Auftreten angeborener Fehlbildungen zu führen. Im Hinblick auf das 2. und 3. Trimenon wurden in den veröffentlichten Daten keine fetotoxischen Wirkungen festgestellt. Tierexperimentelle Studien legen kein teratogenes Potenzial nahe.

Glibenclamid ist hauptsächlich in geringen Mengen plazentagängig, die Übertragung ist jedoch zwischen den Patienten sehr unterschiedlich.



Tabelle 2: Zusammenfassung der Wechselwirkungen

Wirkstoff	Effekt der Wechselwirkung	Potenzielles Risiko
ACE-Inhibitoren	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Acetazolamid	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Adrenalin (Epinephrin) und andere Sympathomimetika	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Alkohol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Glibenclamid oder gefährliche Verstärkung der Wirkung durch Verzögerung seiner metabolischen Inaktivierung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Anabole Steroide und männliche Geschlechtshormone	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Barbiturate	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Betablocker	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Biguanide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Bosentan	Erhöhung der Leberenzyme	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Calciumkanalblocker	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Chloramphenicol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Ciclosporin	Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin	Erhöhte Toxizität von Ciclosporin
Cimetidin	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Clarithromycin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Clonidin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Colesevelam	Reduzierung der Resorption von Glibenclamid aus dem Gastrointestinaltrakt	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Kortikosteroide	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Cumarin-Derivate	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung von Cumarin-Derivaten	Gabe einer falschen Dosierung von Cumarin-Derivaten
Cyclophosphamide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Diazoxid	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Disopyramid	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Diuretika	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Fenfluramin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Fenylamidol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Fibrate	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Fluoxetin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Glucagon	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Guanethidin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
H2-Rezeptorantagonisten	Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Heparin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Ifosfamid	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Insulin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Isoniazid	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Hohe Dosen von Abführmitteln	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Lang wirkende Sulfonamide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
MAO-Inhibitoren	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie

Fortsetzung der Tabelle

Wirkstoff	Effekt der Wechselwirkung	Potenzielles Risiko
Miconazol	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Nikotinsäure (in hohen Dosen)	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Östrogene	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Andere orale Antidiabetika	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Pentoxifyllin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Oxyphenbutazon	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Phenothiazin-Derivate	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Phenytoin	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Phosphamide	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Probenecid	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Progestogene	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Chinolone-Antibiotika	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Reserpin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
	Verstärkung oder Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
	Anzeichen einer adrenergen Hypoglykämie-Gegenregulation können reduziert oder abwesend sein	Falsche Einstellung des Plasmaglucosespiegels
Rifampicin	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Schilddrüsenhormone	Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung	Erhöhte Blutglucosespiegel
Salicylate	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Sulfamethoxazol mit Trimethoprim (Cotrimoxazol)	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Tetracyclinverbindungen	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie
Tritoqualin	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung	Hypoglykämie

Bei Schwangeren wird Insulin zur Blutzuckerkontrolle empfohlen.

Stillzeit

Veröffentlichte Daten zu 11 mit Glibenclamid behandelten Müttern legen nahe, dass Glibenclamid nicht in die Muttermilch übergeht, und es wurde über keine Hypoglykämie bei den gestillten Neugeborenen berichtet. Es scheint möglich, während der Behandlung mit Glibenclamid zu stillen, jedoch ist als Sicherheitsvorkehrung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels des vollständig gestillten Säuglings ratsam.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor.

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

AMGLIDIA kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Glibenclamid das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen kann. Dies ist für die Zielpopulation möglicherweise nicht relevant. Eine verminderte Aufmerksamkeit kann jedoch auch bei der Teilnahme am Straßenverkehr (z. B. beim Radfahren) oder beim Spielen (z. B. beim Skateboardfahren) von Belang sein.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypoglykämie, vorübergehender Durchfall und Abdominalschmerzen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4). Insgesamt entspricht

das Sicherheitsprofil von Glibenclamid dem Sicherheitsprofil anderer Sulfonylharnstoffe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Glibenclamid (Suspension zum Einnehmen oder zerstoßene Tabletten) bei Kindern im Rahmen einer Behandlung von neonatalem Diabetes mellitus aufgetreten sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Studie (Neogli-Studie) und während der Verlängerungsphase beobachtet. Dies war eine an einem Prüfzentrum durchgeführte prospektive, offene, nicht randomisierte Phase-II-Studie. Nach der Aufnahme setzten die Patienten die Einnahme ihrer gewohnten Dosen der Glibenclamid-Tabletten 1 Monat lang fort. Zehn Patienten wurden auf Glibenclamid-Suspension zum Einnehmen umgestellt, und die Behandlung

Tabelle 3: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse		
Nebenwirkungen	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Vorübergehender Durchfall Abdominalschmerzen Erbrechen Dyspepsie	Verfärbung der Zähne
Untersuchungen	Vorübergehend erhöhte Transaminasen	
Erkrankungen der Haut	Hautausschlag	

mit der Suspension zum Einnehmen wurde 3 Monate lang fortgesetzt.

#### Hypoglykämie

Es wurden zwei Fälle von schwerer Hypoglykämie beobachtet, die als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurden. Es wurden Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung eingeleitet, woraufhin die Hypoglykämie behoben werden konnte.

#### Vorübergehender Durchfall, Erbrechen und Abdominalschmerzen und Dyspepsie

Bei zwei Kindern traten Abdominalschmerzen auf (einmal mit vorübergehendem Durchfall und Erbrechen im Rahmen derselben Episode), die als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurden. Es wurden Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung eingeleitet; das Arzneimittel wurde weitergegeben. Die abdominalen Schmerzen klangen in beiden Fällen ab.

Ein Kind litt an Dyspepsie, was als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurde. Es wurden Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung getroffen; die Dyspepsie klang daraufhin ab.

#### Neutropenie und vorübergehend erhöhte Transaminasen

Ein Kind hatte punktuell eine geringe Anzahl an Leukozyten, der Wert war jedoch nahe dem Normalbereich angesiedelt (Neutrophile  $1,3 \times 10^3$ /Mikroliter, bei einer unteren Normgrenze von  $1,5 \times 10^3$ /Mikroliter). Beim selben Kind waren vorübergehend die Mindestwerte für Aspartat-Aminotransferase auf 73 IU/l und Alanin-Aminotransferase auf 42 IU/l erhöht (Normalbereich unter 60 bzw. 40). Diese Erhöhungen klangen anschließend ab.

#### Erkrankungen der Haut

Bei einem Kind trat ein isolierter Hautausschlag auf.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden aus Quellen zur Überwachung nach der Markteinführung erhoben.

#### Augenerkrankungen

Ein Kind hatte das Gefühl, es sieht wie durch einen Film: Sehstörungen können durch Flüssigkeiten verursacht werden, die aufgrund hoher Blutzuckerwerte in das Auge gelangen und wieder austreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Patienten beobachtet, die mit anderen Produkten behandelt wurden, die Glibenclamid enthielten. Diese Nebenwirkungen wurden bisher nicht unter AMGLIDIA beobachtet, könnten aber auftreten.

#### Augenerkrankungen

Es wurden vorübergehende Sehstörungen (verschwommenes Sehen oder Akkommodationsstörung) gemeldet, insbesondere zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung ohne Schwankung des Blutzuckerspiegels.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In einzelnen Fällen kann eine Photosensitivität auftreten.

Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, allergische Hautreaktion. Blasiger Ausschlag, exfoliative Dermatitis und Erythema multi-

forme wurden bei Erwachsenen gelegentlich berichtet.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Es wurde anaphylaktische Reaktion einschließlich Dyspnoe, Hypotonie und Schock gemeldet.

#### Erkrankungen des Blutes

Es wurden Bluterkrankungen beobachtet, die nach Absetzen der Behandlung in der Regel reversibel sind.

Es wurden Hypereosinophilie, Leukopenie, leichte oder schwere Thrombozytopenie gemeldet, die zu Purpura führen kann. Seltene Fälle von Agranulozytose, hämolytischer Anämie, Knochenmarkaplasie und Panzytopenie wurden ebenfalls gemeldet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Sulfonamiden kann zu Hypoglykämie führen.

Die Symptome einer mittelschweren Hypoglykämie ohne Bewusstseinsverlust oder neurologische Anzeichen müssen durch die Einnahme von Zucker, Anpassung der Dosis und/oder Umstellung der Ernährung vollständig behoben werden. Die engmaschige Überwachung des Blutglucosespiegels durch die Familie des Patienten muss fortgeführt werden, bis die Familie und der Arzt, falls er kontaktiert werden musste, sich sicher sind, dass der Patient außer Gefahr ist. Schwere hypoglykämische Reaktionen mit Koma, Krampfanfällen oder anderen neurologischen Störungen sind möglich und stellen medizinische Notfälle dar, die eine unverzügliche medizinische Behandlung erfordern, sobald die Ursache diagnostiziert wurde oder vermutet wird; anschließend muss umgehend eine Krankenhauseinweisung des Patienten erfolgen.

Wenn ein hypoglykämisches Koma diagnostiziert oder vermutet wird, sollte der Patient umgehend eine intravenöse Injektion einer konzentrierten Glucoselösung (0,5 g/kg Körpergewicht als 30%ige Glucoselösung) erhalten. Anschließend muss eine kontinuierliche Infusion einer verdünnten Glucoselösung (10%) in der Rate erfolgen, die zur Aufrechterhaltung eines Blutglucosespiegels von über 100 mg/dl (100 mg/dl = 5,5 mmol/l) notwendig ist. Die Patienten sind mindestens 48 Stunden lang engmaschig zu überwachen; je nach dem Zustand des Patienten zu diesem Zeitpunkt entscheidet der Arzt, ob eine zusätzliche Überwachung erforderlich ist.

Die Plasma-Clearance von Glibenclamid kann bei Patienten mit Lebererkrankungen verlangsamt sein. Aufgrund der starken Bindung von Glibenclamid an Proteine hat eine Dialyse für die Patienten keinen Nutzen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Sulfonylharnstoffe, ATC-Code: A10BB01

#### Wirkmechanismus

Sulfonylharnstoffe wirken auf die Betazellen der Bauchspeicheldrüse, indem sie die ATP-sensitiven Kaliumkanäle hemmen. Zu den für diese Wirkung vorgeschlagenen Wirkmechanismen zählt eine Anregung der Insulinfreisetzung durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse.

Als minimale Wirkkonzentration für den Effekt gilt ein Wert von 30 ng/ml bis 50 ng/ml Glibenclamid.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Glibenclamid, ein Sulfonylharnstoff der zweiten Generation mit kurzer Halbwertszeit, ist ein Antidiabetikum, das den Blutglucose Spiegel mittels Anregung der Insulinfreisetzung durch die Bauchspeicheldrüse senkt; diese Wirkung hängt vom Vorhandensein aktiver Betazellen oder durch Glibenclamid aktivierter Betazellen in den Pankreasinseln in bestimmten Fällen von neonatalem Diabetes ab.

Die Anregung der Insulinsekretion durch Glibenclamid als Reaktion auf eine Mahlzeit hat eine wichtige Bedeutung. Die Gabe von Glibenclamid an einen Diabetiker verbessert die postprandiale insulinotrope Reaktion. Die postprandialen Reaktionen, die zur Sekretion von Insulin und C-Peptid führen, sind auch nach mindestens 6-monatiger Behandlung und, bei durch Störungen der Kaliumkanäle bedingtem neonatalem Diabetes mellitus, sogar über viele Jahre noch verstärkt.

Es wurde gezeigt, dass Glibenclamid bei Patienten mit Mutationen in der genetischen Codierung für den ATP-sensitiven Kaliumkanal der  $\beta$ -Zelle und durch das Chromosom 6q24 bedingtem transientem neonatalem Diabetes mellitus wirksam ist.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei durch eine Störung der Kaliumkanäle bedingtem neonatalem Diabetes mellitus wird durch veröffentlichte Studien gestützt, die messbare Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle zeigen und Verbesserungen neuropsychomotorischer und neuropsychologischer Defizite nahelegen, die bei jüngeren Patienten ausgeprägter sind.

Aus Literaturdaten geht hervor, dass die Behandlung mit Sulfonylharnstoff bei etwa 90% der Patienten mit neonatalem Diabetes infolge von Mutationen im K-ATP-Kanal erfolgreich ist. Die durchschnittliche Dosis bei Berücksichtigung aller in der Literatur genannten Fälle (klinische Studien und Fallberichte) liegt bei etwa 0,5 mg/kg/Tag. Beschränkt auf klinische Studien oder ausschließlich prospektive Datenerhebungen



sinkt die durchschnittliche Dosis auf 0,2 bis 0,3 mg/kg/Tag.

Gelegentlich wurden in der Literatur höhere Dosen von bis zu 2,8 mg/kg/Tag ohne Nebenwirkungen und vollständigem Absetzen des Insulins berichtet.

In einer an einem einzigen Prüfzentrum durchgeführten prospektiven, offenen, nicht randomisierten Phase-II-Studie wurden die Akzeptanz, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Umstellung von zerstoßenen Tabletten auf eine AMGLIDIA-Suspension gemessen. Es wurden zehn Patienten (7 Jungen/3 Mädchen) mit einer *KCNJ11*-Mutation und einem durchschnittlichen Alter von 2,7 Jahren (0,3 bis 16,2) sowie einer durchschnittlichen Dauer der Glibenclamid-Therapie von 2,3 Jahren (6 Tage bis 11,3 Jahre) behandelt. Die Tagesdosen lagen bei 0,1 mg/kg bis 0,8 mg/kg für Glibenclamid-Tabletten (durchschnittliche Dosis von 0,3 mg/kg) sowie bei 0,1 mg/kg bis 0,6 mg/kg für die Suspension zum Einnehmen (Durchschnitt 0,1 bis 0,2 mg/kg/Tag über die gesamte Studiedauer) verabreicht in 2 bis 4 Gaben pro Tag. Nach der Umstellung von Glibenclamid-Tabletten auf eine AMGLIDIA-Suspension wurde keine signifikante Veränderung der Blutzuckerkontrolle festgestellt; dies war anhand der ähnlichen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Konzentrationen (6,5 % vs. 6,1 % bei den Visiten M0 bzw. M4;  $p = 0,076$ ) und Fructosamin-Konzentrationen (283,4  $\mu\text{mol/l}$  vs. 271,2  $\mu\text{mol/l}$  bei den Visiten M0 bzw. M4;  $p = 0,55$ ) erkennbar.

Bei keinem der Patienten trat eine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle ein, die definiert war als ein Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Werts um  $> 0,5\%$  und ein Überschreiten von 5,6 % bei Patienten mit einem Baseline-HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\leq 5,6\%$  oder ein Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Werts um  $> 0,5\%$  bei Patienten mit einem Baseline-HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $> 5,6\%$ .

Derzeit wird eine groß angelegte, internationale Langzeitstudie zur Behandlung des durch *KCNJ11*-Mutationen bedingten neonatalen Diabetes mellitus durchgeführt, und es wurden Ergebnisse zu 81 der 90 ursprünglich eingeschlossenen Patienten veröffentlicht. Die mediane Dauer [Interquartilabstand, IQR] der Nachkontrolle betrug 10,2 Jahre [9,3–10,8 Jahre]. Die Umstellung auf Sulfonylharnstoffe geschah in der Kindheit mit einem medianen Alter [IQR] bei der Umstellung von 4,8 Jahren [1,7 bis 11,4 Jahre]. 75 Patienten (93 %) wurden bei der jüngsten Nachkontrolle weiterhin nur mit Sulfonylharnstoff behandelt und 6 von 81 (7 %) wurden mit Sulfonylharnstoff und täglichem Insulin behandelt. Bei Patienten, die nur mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, verbesserte sich die Blutzuckerkontrolle nach der Umstellung auf Sulfonylharnstoff mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert im Median [IQR] von 5,9 % [5,4–6,5 %] nach 1 Jahr gegenüber 8 % [7,2–9,2 %] vor der Umstellung ( $p < 0,0001$ ) und blieb sehr gut kontrolliert nach 10 Jahren mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert im Median [IQR] von 6,4 % [5,9–7,2 %]. Die Sulfonylharnstoff-Dosis fiel im Laufe der Nachkontrolle von einer medianen Dosis [IQR] von 0,30 mg/kg/Tag [0,14–0,53 mg/kg/Tag] nach 1 Jahr auf 0,23 mg/kg/Tag [0,12–0,41 mg/kg/Tag] nach 10 Jahren ( $p = 0,03$ ). Es wurde über keine Episoden

von schwerer Hypoglykämie berichtet. Nebenwirkungen (Durchfall/Übelkeit/verminderter Appetit/Abdominalschmerzen) wurden bei 10 von 81 (12 %) Patienten berichtet; diese waren vorübergehender Natur, und kein Patient brach die Behandlung mit Sulfonylharnstoff aufgrund dieser Nebenwirkungen ab. Mikrovaskuläre Komplikationen wurden bei 7 von 81 (9 %) Patienten berichtet; es traten keine makrovaskulären Komplikationen auf. Patienten mit Komplikationen waren bei der Umstellung auf Sulfonylharnstoff älter als Patienten ohne Komplikationen (medianes Alter bei der Umstellung 20,5 Jahre vs. 4,1 Jahre,  $p = 0,0005$ ). Im oralen und intravenösen Glucosetoleranztest wurden eine gute Insulinreaktion auf Glucose und ein aufrechterhaltener Inkretin-Effekt nach zehn Jahren festgestellt.

Es gibt Hinweise, dass die Gabe von Glibenclamid einige neurologische Defizite bei Patienten mit neonatalem Diabetes aufgrund von *KCNJ11*- oder *ABCC8*-Mutationen, wie Epilepsie, motorische Störungen und Muskelhypotonie, durch einen Mechanismus verbessern kann, der unabhängig von der Insulinsekretion ist. Ein früherer Behandlungsbeginn könnte mit einem größeren Nutzen verbunden sein.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Glibenclamid rasch resorbiert und induziert seine Wirkung innerhalb von 2,5 Stunden mit einer Dauer von bis zu 15 Stunden, obwohl die Eliminationshalbwertszeit 5 Stunden bis 10 Stunden beträgt. Die Auswirkungen von Nahrung auf die Geschwindigkeit oder den Grad der Resorption der Glibenclamid-Suspension zum Einnehmen wurden nicht untersucht. In Studien zur Bioverfügbarkeit wurde gezeigt, dass nichtmikronisierte Tabletten zu Glibenclamid-Konzentrationen im Serum führen, die mit denen von mikronisierten Tabletten nicht bioäquivalent sind.

Pharmakokinetische Daten aus einem direkten Vergleich nach der Anwendung der Glibenclamid-Suspension und mikronisierter Tabletten sind nicht verfügbar. Die Umwandlungsrate zwischen mikronisierten Tabletten und der Suspension wurde noch nicht ermittelt.

In einer Studie zum Vergleich der relativen Bioverfügbarkeit zwischen den beiden Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen (0,6 mg/ml und 6 mg/ml) und zerstoßenen Glibenclamid-Tabletten (Daonil 5 mg) wurde gezeigt, dass bei Anwendung der Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen die Spitzenplasmakonzentrationen von Glibenclamid 0,5 Stunden früher erreicht werden als bei den zerstoßenen Daonil-Tabletten (der durchschnittliche Wert nach der Anwendung beträgt 2,5 Stunden vs. 3 Stunden). Die Werte für die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\text{max}}$ ) waren bei den beiden Suspensionen ähnlich (201,71 ng/ml  $\pm$  71,43 ng/ml bei der 6 mg/ml-Suspension und 206,93 ng/ml  $\pm$  67,33 ng/ml bei der 0,6-mg/ml-Suspension). Diese Werte waren um ca. 40 % höher als jene, die bei den zerstoßenen Tabletten erhalten wurden (148,34 ng/ml  $\pm$  46,74 ng/ml).

Die Expositionen waren bei den beiden Glibenclamid-Suspensionen zum Einnehmen jeweils ähnlich und höher als jene, die nach der Gabe der zerstoßenen Daonil-Tabletten beobachtet wurden. Die relative Bioverfügbarkeit betrug im Vergleich zu den zerstoßenen Daonil-Tabletten 121,6 % bei der 0,6-mg/ml-Suspension und 114,1 % bei der 6-mg/ml-Suspension.

Es wurde ein populationspharmakokinetischer Ansatz verfolgt, um die Konzentrationen im Fließgleichgewicht nach einer Anwendung von 0,9 mg zweimal täglich bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg bis 30 kg sowie 1,25 mg zweimal täglich bei Erwachsenen zu vergleichen. Die Glibenclamid-Plasmakonzentrationen in der simulierten pädiatrischen Population waren ca. 30 % bis 60 % geringer als bei den Erwachsenen. Mit abnehmendem Körpergewicht nahm die Konzentration zu, überschritt die Plasmakonzentrationen der Erwachsenen jedoch nur geringfügig und bei schlechten Metabolisierern.

### Verteilung

Glibenclamid weist eine starke Bindung an Plasmaprotein (99 %) auf, was der Grund für bestimmte Arzneimittelwechselwirkungen sein dürfte, lässt sich jedoch durch saure Arzneimittel nicht leicht abtrennen.

### Biotransformation und Elimination

Glibenclamid wird in der Leber vollständig zu 3 inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die über die Galle (60 %) und den Urin (40 %) ausgeschieden werden; die Elimination ist innerhalb von 45 bis 72 Stunden abgeschlossen. Klinische Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass CYP2C9 in erheblichem Maße zur Verstoffwechslung von Glibenclamid *in vivo* beiträgt.

Bei Leberversagen ist der Metabolismus von Glibenclamid reduziert, wodurch seine Elimination erheblich verlangsamt wird. Die Ausscheidung der Metaboliten über die Galle ist bei Nierenversagen erhöht, und zwar proportional zur Schwere der Veränderung der Nierenfunktion. Bei Nierenversagen wird die Elimination von Glibenclamid nicht beeinträchtigt, solange die Kreatinin-Clearance über einem Wert von 30 ml/min liegt.

Die Eliminationshalbwertszeiten waren bei den beiden Suspensionen ähnlich (fast 8 Stunden) und etwas kürzer als jene, die bei den zerstoßenen Daonil-Tabletten beobachtet wurden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe hoher Glibenclamid-Dosen wurden Auswirkungen auf die Betazellen der Bauchspeicheldrüse beobachtet (Vergrößerung der Langerhans-Inseln mit unregelmäßig konfigurierten Inseln und Reduzierung der Granulation der  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse bei Ratten in Dosen von  $\geq 30$  mg/kg/Tag sowie Beta-Zell-Erschöpfung, die an einer Depletion der Insulin-enthaltenden Granula erkennbar ist, bei Kaninchen in Dosen von  $\geq 100$  mg/kg/Tag).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hydroxyethylcellulose  
Milchsäure  
Gereinigtes Wasser  
Natriumbenzoat (E 211)  
Natriumcitrat  
Xanthangummi

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Anbruch

30 Tage.

Die Flasche fest verschlossen halten.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune Glasflasche (Typ III) mit kindergesichertem Verschluss (Schraubdeckel aus Polypropylen mit Polyethylen-Kapsel im Inneren) in einem Karton, der eine graduierte 1-ml- oder 5-ml- Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus LDPE und Polypropylen je nach verschriebener Packungsgröße sowie einen Adapter (LDPE) zum Aufstecken auf die Flasche nach Anbruch enthält.

Die 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist dünn und klein und hat eine Skala in 0,05-ml-Schritten. Die 5-ml-Spritze ist dick und lang und hat eine Skala in 0,1-ml-Schritten.

Packungsgrößen

Eine Flasche mit 30 ml Suspension und einer 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, verpackt in einem separaten Beutel, und ein Adapter.

Eine Flasche mit 30 ml Suspension und einer 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, verpackt in einem separaten Beutel, und ein Adapter.

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

Beim ersten Gebrauch ist die Flasche zu öffnen, indem der kindergesicherte Verschluss nach unten gedrückt und abgeschraubt wird. Der Adapter ist fest in die Flasche einzusetzen; die Flasche ist dabei aufrecht zu halten. Der Schraubdeckel ist anschließend an der Flasche durch den Adapter zu ersetzen, der während der 30-tägigen Verwendung nicht entfernt wird. Der Schraubdeckel ist wieder festzudrehen, damit der Adapter fest in die Flasche geschooben wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AMMTeK  
8 rue Campagne Première  
75014 Paris  
Frankreich  
Tel.: + 33 (0)6 74 29 38 14

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1279/001  
EU/1/18/1279/002  
EU/1/18/1279/003  
EU/1/18/1279/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. Mai 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
09. Februar 2023

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

