

Glibenclamid AbZ Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Glibenclamid AbZ 1,75 mg Tabletten

Glibenclamid AbZ 3,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glibenclamid AbZ 1,75 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1,75 mg Glibenclamid.

Glibenclamid AbZ 3,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 3,5 mg Glibenclamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.

Glibenclamid AbZ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ersteinstellung

Die Einstellung des Patienten auf *Glibenclamid* darf nur durch den Arzt vorgenommen werden und muss zusammen mit der Diäteeinstellung erfolgen. Die Dosierung richtet sich nach dem Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung (Blut- und Harnzucker).

Es wird empfohlen, die Therapie mit einer möglichst niedrigen Dosierung zu beginnen. Dies gilt vor allem bei Patienten mit besonderer Neigung zu Hypoglykämien oder einem Körpergewicht unter 50 kg.

Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg *Glibenclamid* täglich (entsprechend 1 [bis 2] Tablette(n) *Glibenclamid AbZ 1,75 mg* oder ½ [bis 1] Tablette *Glibenclamid AbZ 3,5 mg*).

Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise - im Abstand von einigen Tagen bis etwa 1 Woche - auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg *Glibenclamid* täglich (entsprechend 6 Tabletten *Glibenclamid AbZ 1,75 mg* oder 3 Tabletten *Glibenclamid AbZ 3,5 mg*).

Umstellung von anderen Arzneimitteln zur Senkung des Blutzuckers

Die Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum auf *Glibenclamid* sollte vorsichtig erfolgen, beginnend mit 1,75 bis 3,5 mg *Glibenclamid* täglich (entsprechend 1 [bis 2] Tablette(n) *Glibenclamid AbZ 1,75 mg* oder ½ [bis 1] Tablette *Glibenclamid AbZ 3,5 mg*).

Übersteigt die Dosierung 3 Tabletten *Glibenclamid AbZ 1,75 mg* täglich, wird die Dosisstärke 3,5 mg *Glibenclamid* pro Tablette (*Glibenclamid AbZ 3,5 mg*) empfohlen.

Glibenclamid AbZ Tabletten

Dosisanpassung

Bei älteren Patienten, geschwächten oder unterernährten Patienten sowie bei Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion ist die Initial- und Erhaltungsdosis aufgrund der Gefahr einer Hypoglykämie zu reduzieren. Eine Dosiskorrektur ist ferner zu erwägen bei Änderungen des Körpergewichts oder des Lebensstils des Patienten.

Patienten ab 65 Jahren: Die Initial- und Erhaltungsdosen von Glibenclamid müssen vorsichtig eingestellt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen und schrittweise erhöht werden, falls erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

In begründeten Fällen kann die zusätzliche Gabe von Glitazonen (Rosiglitazon, Pioglitazon) bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angezeigt sein.

Glibenclamid kann auch mit nicht-insulinfreisetzenden oralen Antidiabetika (Guarmehl oder Acarbose) kombiniert werden.

Bei beginnendem Sekundärversagen kann eine Kombinationsbehandlung mit Insulin versucht werden. Kommt die körpereigene Insulinausschüttung vollständig zum Versiegen, ist eine Insulinmonotherapie angezeigt.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser) vor der Mahlzeit einzunehmen.

Bei einer Tagesdosis von mehr als 2 Tabletten *Glibenclamid AbZ* empfiehlt es sich, die Gesamtmenge im Verhältnis 2 : 1 auf eine Morgen- und Abendgabe aufzuteilen.

Die Einnahme zum jeweils gleichen Zeitpunkt ist wichtig. Einnahmefehler, wenn z. B. vergessen wurde, die Tabletten einzunehmen, dürfen niemals durch eine erhöhte Tabletteneinnahme ausgeglichen werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung.

Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren; zusätzlich werden Kontrollen von HbA1c und/oder Fructosamin sowie von weiteren Parametern (z. B. Blutfettwerten) empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden, Sulfonamid-Diuretika und Probenecid, da Kreuzreaktionen möglich sind
- folgende Fälle des Diabetes mellitus, in denen Insulin erforderlich ist: Insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 1, bei komplettem Sekundärversagen der Glibenclamid-Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, bei acidotischer Stoffwechsellage, bei Präcoma oder Coma diabeticum, Pankreasresektion
- schwere Leberfunktionsstörungen
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder mit einer Unterfunktion der Schilddrüse, der Hypophyse oder der Nebennierenrinde ist besondere Vorsicht geboten.
- bei Patienten im höheren Lebensalter besteht die Gefahr einer prolongierten Hypoglykämie. Deshalb müssen die Patienten dieser Altersgruppe besonders sorgfältig auf das Arzneimittel eingestellt und während der initialen Phase der Behandlung engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls ist in dieser Altersgruppe zunächst ein Sulfonylharnstoff mit einer geringeren Wirkungsdauer vorzuziehen.
- Patienten mit deutlichen Zeichen einer Zerebralklerose und nicht kooperative Patienten sind generell stärker hypoglykämiegefährdet.
- längere Nahrungskarenz, unzureichende Kohlenhydratzufuhr, ungewohnte physische Belastung, Diarrhoe oder Erbrechen, sind Umstände, die ein hohes Risiko für das Auftreten einer Unterzuckerung darstellen (siehe Abschnitt 4.8).
- zentral wirkende Arzneimittel und Beta-Rezeptorenblocker sowie autonome Neuropathien können die Warnsymptome der Hypoglykämie verschleiern.
- Alkohol kann bei akuter und chronischer Zufuhr die blutglucosesenkende Wirkung von Glibenclamid in unvorhersehbarer Weise verstärken oder abschwächen.
- chronischer Missbrauch von Abführmitteln kann zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen.
- bei Nichteinhaltung des Behandlungsplans, noch nicht ausreichender blutzuckersenkender Wirkung von Glibenclamid oder in besonderen Stresssituationen kann der Blutzucker ansteigen. Symptome der Hyperglykämie können sein: starkes Durstgefühl, Mundtrockenheit,

Glibenclamid AbZ Tabletten

häufiges Wasserlassen, juckende und/oder trockene Haut, Pilzkrankungen oder Infektionen der Haut sowie verminderte Leistungsfähigkeit.

- in außergewöhnlichen Stresssituationen (z. B. bei Verletzungen, Operationen, fieberhaften Infekten) kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage mit der Folge einer Hyperglykämie kommen, so dass eine vorübergehende Insulinbehandlung erforderlich sein kann.
- der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten anderer Erkrankungen während der Therapie mit Glibenclamid unverzüglich den behandelnden Arzt zu Rate zu ziehen und bei Arztwechsel (z. B. im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts, nach einem Unfall, bei Erkrankung im Urlaub) den behandelnden Arzt auf die bestehende Zuckerkrankheit hinzuweisen.
- bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) kann durch Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine hämolytische Anämie verursacht werden. Da Glibenclamid 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.
- Ältere Patienten: Bei Patienten unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen wurde ein Alter ab 65 Jahren als Risikofaktor für eine Hypoglykämie identifiziert. Es kann schwierig sein, eine Hypoglykämie bei älteren Menschen zu erkennen. Die Initial- und Erhaltungsdosen von Glibenclamid müssen vorsichtig eingestellt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Glibenclamid AbZ 1,75 mg* und *Glibenclamid AbZ 3,5 mg* nicht anwenden.

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel kann die Wirkung von Glibenclamid verstärken oder vermindern. Andere Arzneimittel dürfen daher nur mit Einverständnis des behandelnden Arztes eingenommen werden.

Hypoglykämische Reaktionen als Ausdruck einer Wirkungsverstärkung des Arzneimittels können auftreten bei gleichzeitiger Behandlung mit:

- oralen Antidiabetika und Insulin
- ACE-Hemmern
- anabolen Steroiden und männlichen Sexualhormonen
- Antidepressiva (wie z. B. Fluoxetin, MAO-Hemmer)
- Beta-Rezeptorenblockern
- Chinolon-Derivaten
- Chloramphenicol
- Clarithromycin
- Clofibrat und Analoga
- Cumarin-Derivaten
- Disopyramid
- Fenfluramin
- Miconazol
- Paraaminosalicylsäure
- Pentoxifyllin, parenteral hoch dosiert
- Perhexilin
- Pyrazolon-Derivaten
- Probenecid
- Salicylaten
- Sulfonamiden
- Tetracyclinen
- Tritoqualin
- Zytostatika vom Cyclophosphamidtyp

Unter Beta-Rezeptorenblockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin kann die Wahrnehmung der Warnzeichen einer Unterzuckerung beeinträchtigt werden.

Hyperglykämische Reaktionen als Ausdruck einer Wirkungsabschwächung des Arzneimittels können auftreten bei gleichzeitiger Behandlung mit:

- Acetazolamid
- Beta-Rezeptorenblockern
- Barbituraten
- Corticoiden

Glibenclamid AbZ Tabletten

- Diazoxid
- Diuretika
- Glucagon
- Isoniazid
- Nicotinen
- Phenothiazin-Derivaten
- Phenytoin
- Rifampicin
- Schilddrüsenhormonen
- weiblichen Sexualhormonen (Gestagene, Östrogene)
- Sympathomimetika

H₂-Rezeptor-Antagonisten, Clonidin und Reserpin können sowohl eine Abschwächung als auch eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung verursachen.

Pentamidin kann in Einzelfällen zu schwerer Hypoglykämie oder Hyperglykämie führen.

Die Wirkung von Cumarin-Derivaten kann verstärkt oder abgeschwächt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Glibenclamid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Da orale Antidiabetika den Blutzucker nicht so zuverlässig regulieren wie Insulin, sind sie für die Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft grundsätzlich ungeeignet.

In der Schwangerschaft ist die Diabeteseinstellung mit Insulin die Therapie der Wahl. Nach Möglichkeit sollten orale Antidiabetika schon vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt und durch Insulin ersetzt werden.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Glibenclamid in die Muttermilch übergeht, darf Glibenclamid während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Stillende Patientinnen sollten zur Diabeteseinstellung mit Insulin behandelt werden oder abstillen.

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

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. 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. Dem Patienten sollte 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 überdacht werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

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

Glibenclamid AbZ Tabletten

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie

Sehr selten: Leukozytopenie, Erythrozytopenie, Granulozytopenie bis hin zu Agranulozytose

In Einzelfällen: Panzytopenie, hämolytische Anämie

Die genannten Blutbildveränderungen sind nach Absetzen im Allgemeinen reversibel, können sehr selten aber auch lebensbedrohlich sein.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypoglykämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Glibenclamid.

Diese kann bei Glibenclamid protrahiert verlaufen und zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen. Bei sehr schleichendem Verlauf einer Hypoglykämie, bei einer autonomen Neuropathie oder bei einer sympatholytischen Begleittherapie (siehe Abschnitt 4.5) können die typischen Warnsymptome abgeschwächt sein oder fehlen.

Mögliche Ursachen einer Hypoglykämie sind beschrieben im Abschnitt 4.4.

Die Hypoglykämie ist definiert als ein Blutzuckerabfall unter etwa 50 mg/dl. Folgende Warnsymptome können den Patienten oder seine Umwelt auf einen zu starken Blutzuckerabfall aufmerksam machen: plötzliches Schwitzen, Herzklopfen, Zittern, Hungergefühl, Unruhe, Kribbeln im Mundbereich, Blässe, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Unsicherheit der Bewegungen, vorübergehende neurologische Ausfallerscheinungen (z. B. Sprech- und Sehstörungen, Lähmungserscheinungen oder Empfindungsstörungen).

Bei fortschreitender Hypoglykämie kann der Patient die Selbstkontrolle verlieren und bewusstlos werden. Er hat dann meist eine feuchte kühle Haut und neigt zu Krämpfen.

Eine leichte Hypoglykämie kann der Diabetiker durch Aufnahme von Zucker oder stark zuckerhaltiger Nahrung oder Getränken beheben. Deshalb sollte er immer 20 Gramm Traubenzucker bei sich haben.

Kann die Hypoglykämie nicht sofort behoben werden, muss sofort ein Arzt gerufen werden.

Weitere Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme

Augenerkrankungen

Sehr selten, insbesondere zu Beginn der Behandlung, können vorübergehend Seh- und Akkomodationsstörungen durch die Änderung des Blutzuckerspiegels auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Magendruck, Völlegefühl, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Aufstoßen, metallischer Geschmack

Diese Beschwerden sind oft vorübergehend und erfordern im Allgemeinen kein Absetzen der Medikation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten vorübergehende Erhöhung von SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, arzneimittelinduzierte Hepatitis, intrahepatische Cholestase, evtl. verursacht durch eine allergisch-hyperergische Reaktion des Lebergewebes.

Diese Leberfunktionsstörungen sind nach Absetzen von Glibenclamid rückbildungsfähig, können aber auch zum lebensbedrohlichen Leberversagen führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Erythema nodosum, morbilliforme oder makulopapulöse Exantheme, erhöhte Photosensibilität, Purpura

Diese Beschwerden sind vorübergehende Überempfindlichkeitsreaktionen, können sich jedoch sehr selten zu lebensbedrohlichen Situationen mit Atemnot und Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln.

Sehr selten: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag, Arthralgie, Fieber, Proteinurie und Ikterus

Sehr selten: Lebensbedrohliche allergische Vasculitis

Beim Auftreten von Hautreaktionen sollte umgehend der Arzt verständigt werden.

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr selten: Schwach diuretische Wirkung, vorübergehende Proteinurie, Hyponatriämie, Disulfiram-ähnliche Reaktion, Kreuzallergie zu Sulfonamiden, Sulfonamid-Derivaten und Probenecid ist möglich.

Glibenclamid AbZ Tabletten

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

Eine akute deutliche Überdosierung von Glibenclamid kann ebenso wie eine über längere Zeit erfolgte Einnahme gering überhöhter Dosen zu schweren, prolongierten und lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen.

a) Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung in missbräuchlicher Absicht ist mit protrahierten Hypoglykämien zu rechnen, die nach erfolgreicher Initialtherapie über Tage zu Rezidiven neigen. Bei bewusstseinsgetrübten Patienten kann sich rasch ein hypoglykämischer Schock entwickeln, der gekennzeichnet ist durch Bewusstlosigkeit, Tachykardie, feuchte Haut, Hyperthermie, motorische Unruhe, Hyperreflexie, Paresen mit positivem Babinski-Reflex.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Zur Therapie einer leichten Hypoglykämie siehe Abschnitt 4.8.

Bei akzidentellen Vergiftungen sollte neben der i.v.-Zufuhr von Glucose bei ansprechbaren Patienten ohne Krampfeigung zunächst Erbrechen ausgelöst werden oder eine Magenspülung vorgenommen werden.

Bei bewusstlosen Patienten sollte sofort eine intravenöse Glucosezufuhr erfolgen (Injektion von 40-80 ml einer 40%igen Glucoselösung und anschließend Infusion von 5-10%iger Glucoselösung).

Weiterhin kann zusätzlich 1 mg Glucagon i.m. oder i.v. verabreicht werden. Tritt darunter keine Änderung der Bewusstlosigkeit auf, kann diese Maßnahme wiederholt werden, eine weitere intensivmedizinische Behandlung kann erforderlich sein.

Bei protrahierter Hypoglykämie ist eine mehrtägige Überwachung des Patienten mit regelmäßigen Blutzuckerkontrollen und gegebenenfalls eine Infusionstherapie erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orale Antidiabetika, Sulfonylharnstoff-Derivate

ATC-Code: A10B B01

Glibenclamid wirkt sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ 2, NIDDM) blutzuckersenkend, indem es die Insulinsekretion aus den B-Zellen der Pankreasinseln steigert. Diese Wirkung ist von der Glucosekonzentration in der Umgebung der B-Zelleninseln abhängig.

Bei sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen, unter denen die Sekretionsstimulierung der Glucose maximal ist, ist nicht mehr mit einer starken zusätzlichen Insulinfreisetzung durch Glibenclamid zu rechnen. Eine klinische Relevanz dieser Beobachtung an gesunden Testpersonen für Patienten mit Diabeteserkrankung die Glibenclamid einnehmen, ist nicht geklärt.

Eine Hemmung der Glucagon-Freisetzung aus den A-Zellen des Pankreas und extrapancreatische Wirkungen sind beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe); ihre klinische Relevanz ist jedoch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Glibenclamid wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Resorption von Glibenclamid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst.

Glibenclamid AbZ Tabletten

Die Bindung von Glibenclamid an Plasmaalbumin beträgt mehr als 98 %.

Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1-2 Stunden erreicht und betragen nach Einnahme von 1,75 mg Glibenclamid etwa 100 ng/ml.

Nach 8-10 Stunden fällt die Serumkonzentration je nach verabreichter Dosis auf 5-10 ng/ml ab.

Die Serumhalbwertszeit nach intravenöser Gabe beträgt etwa 2 Stunden, nach oraler Gabe beträgt sie 2-5 Stunden. Einige Studien deuten jedoch darauf hin, dass sie bei Diabetikern auf 8-10 Stunden verlängert sein kann.

Glibenclamid wird vollständig in der Leber metabolisiert. Hauptmetabolit ist das 4-trans-Hydroxyglibenclamid, ein weiterer Metabolit das 3-cis-Hydroxyglibenclamid. Die Metaboliten tragen nicht wesentlich zur blutzuckersenkenden Wirkung von Glibenclamid bei. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu etwa gleichen Teilen über Urin und Galle und ist nach 45-72 Stunden abgeschlossen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination des Wirkstoffs aus dem Plasma verzögert.

Bei niereninsuffizienten Patienten steigt in Abhängigkeit vom Grad der Funktionsstörung kompensatorisch die biliäre Ausscheidung der Metaboliten an. Bei mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \geq 30 ml/min) ist die Gesamtelimination nicht verändert; bei schwerer Niereninsuffizienz ist eine Kumulation möglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Außerdem zeigte sich in In-vitro-Studien kein Hinweis auf ein mutagenes Potenzial.

Reguläre Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Untersuchungen an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keine Anhaltspunkte auf eine teratogene Wirkung ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Povidon K25, Polysorbat 80, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Glibenclamid AbZ 1,75 mg Tabletten

Nicht über 30 °C lagern.

Glibenclamid AbZ 1,75 mg Tabletten

Glibenclamid AbZ 3,5 mg Tabletten

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Tabletten in Blisterpackung

Packung mit 120 Tabletten in Blisterpackung

Packung mit 180 Tabletten in Blisterpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Glibenclamid AbZ Tabletten



7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Glibenclamid AbZ 1,75 mg Tabletten
40137.01.00

Glibenclamid AbZ 3,5 mg Tabletten
40141.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 2. Oktober 1998

Glibenclamid AbZ 1,75 mg Tabletten
Datum der Verlängerung der Zulassung: 14. Oktober 2003

Glibenclamid AbZ 3,5 mg Tabletten
Datum der Verlängerung der Zulassung: 3. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Glibenclamid AbZ Tabletten

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Glibenclamid AbZ 1,75 mg

Für *Glibenclamid AbZ 1,75 mg* wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung zu *Glibenclamid AbZ 3,5 mg* dokumentiert. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Glibenclamid AbZ 3,5 mg

Für *Glibenclamid AbZ 3,5 mg* wurde im Jahr 1996 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 23 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Glibenclamid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Glibenclamid AbZ 3,5 mg* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Glibenclamid AbZ 3,5 mg</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	221,02 ± 48,65	258,62 ± 83,35
t_{\max} [h]	2,13 ± 0,41	2,06 ± 0,39
AUC [h x ng/ml]	742,89 ± 195,56	808,49 ± 232,21

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Glibenclamid AbZ Tabletten

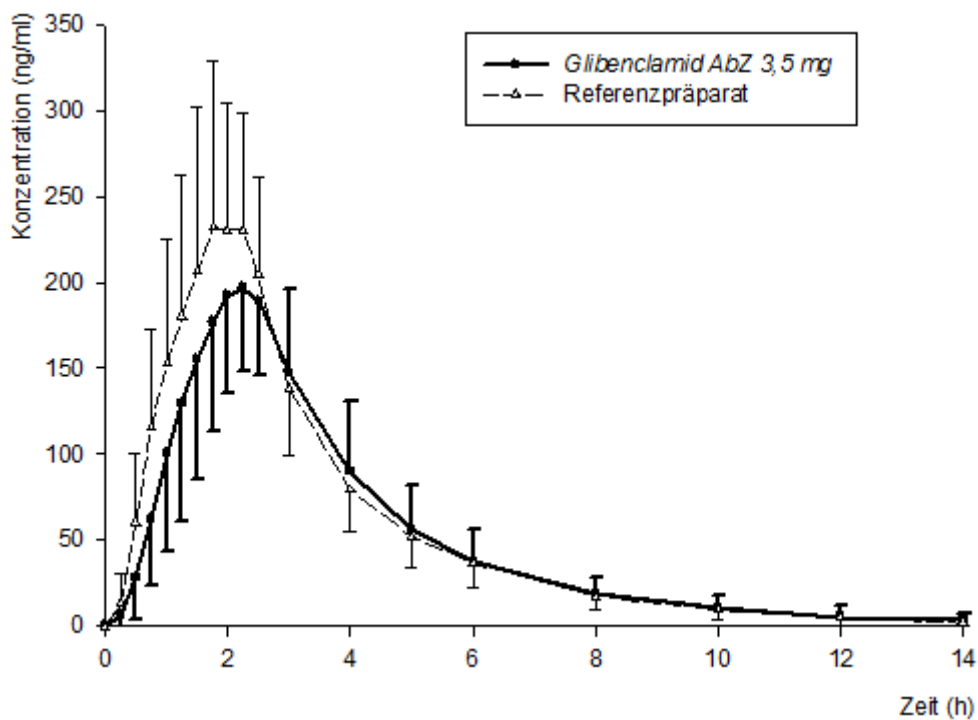


Abb. : Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Glibenclamid nach Einmalgabe von 1 Tablette *Glibenclamid AbZ 3,5 mg* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Glibenclamid AbZ 3,5 mg* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 91,89 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.