

Behandlung des neonatalen  
Diabetes mellitus, zur  
Anwendung bei  
Neugeborenen,  
Säuglingen und Kindern.



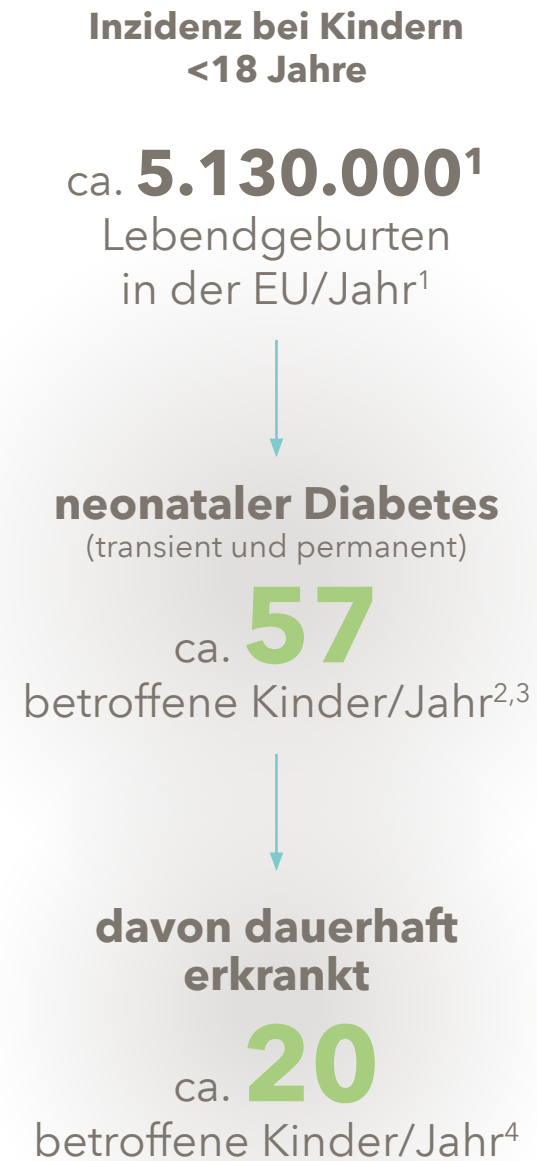
# AmGlidia®

GLIBENCLAMID

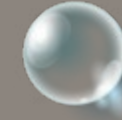
Die erste Formulierung von  
Glibenclamid als **Suspension zum  
Einnehmen** bei neonatalem Diabetes

# NEONATALER DIABETES

IST EINE SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNG



## AUSGELÖST DURCH EINEN DEFEKT DER BETAZELLFUNKTION



Der Defekt kann führen zu:

**HYPERGLYKÄMIE**

**GEDEIHSSTÖRUNG**

**DEHYDRATION**

**KETOAZIDOSE**

**KOMA IN DEN ERSTEN LEBENS MONATEN**

**LEICHTEN BIS SCHWEREN NEUROLOGISCHEN STÖRUNGEN**



Erfordert zunächst die sofortige Gabe von Insulin, um Stoffwechselkontrolle zu erzielen.<sup>5</sup>



Anschließend soll zur anhaltenden Stoffwechselkontrolle und zur Vermeidung diabetischer Langzeitkomplikationen die Umstellung auf Sulfonylharnstoff eingeleitet werden.<sup>5</sup>

## EINE LEBENSBEDROHLICHE ERKRANKUNG

<sup>1</sup> Jahresdurchschnitt 2010-2019; [www.statista.com/statistics/253401/number-of-live-births-in-the-eu/](http://www.statista.com/statistics/253401/number-of-live-births-in-the-eu/).

<sup>2</sup> Inzidenz des neonatalen Diabetes insgesamt: 1/90.000; Grulich-Henn J et al. Diabetic Medicine 2010; 27(6): 709-12.

<sup>3</sup> Iafusco D et al. Acta Diabetol 2012; 49(5): 405-8.

<sup>4</sup> Inzidenz des permanenten neonatalen Diabetes: 1/260.000; Slingerland, AS. et al. Diabetologia 2009; 52(8): 1683-5.

<sup>5</sup> Neu et al., Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie 2019; 14 (Suppl 2): S153-S166

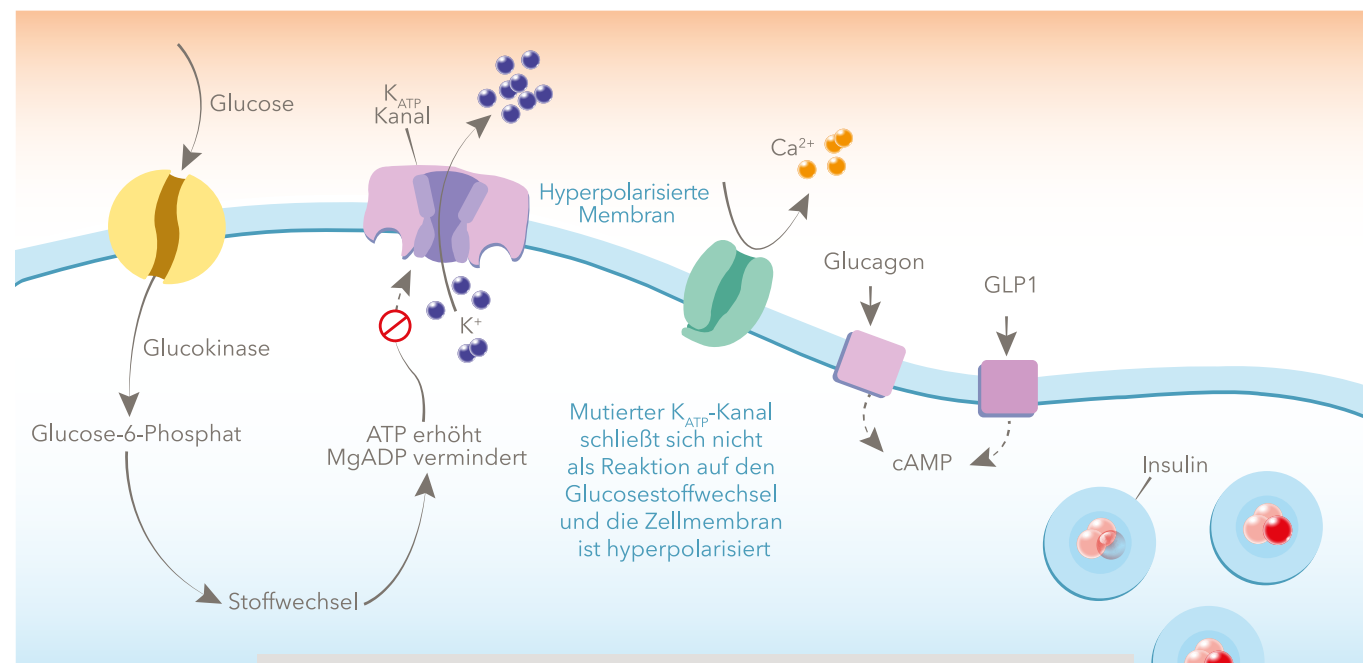


# WIRKMECHANISMUS VON GLIBENCLAMID\* AUF MUTIERTE $K_{ATP}$ -KANÄLE BEI NEONATALEM DIABETES



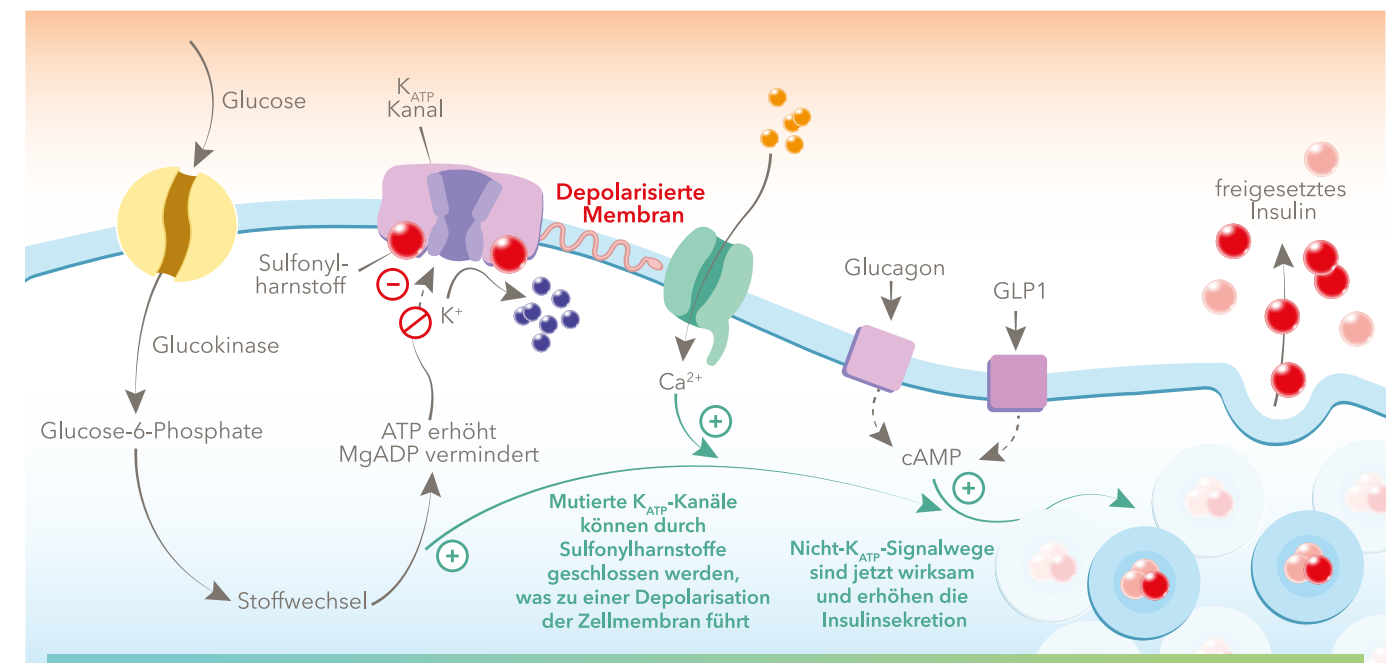
\* **GLIBENCLAMID** ist eine blutzuckersenkende Substanz aus der Arzneimittelgruppe der Sulfonylharnstoffe, die auf ATP-abhängige Kaliumkanäle ( $K_{ATP}$ ) in den Betazellen des Pankreas wirkt.<sup>6</sup>

Was passiert **OHNE** Glibenclamid?<sup>6</sup>



**Mutierte  $K_{ATP}$ -Kanäle verlieren die Fähigkeit sich zu schließen und beeinträchtigen dadurch die Exozytose von Insulin aus den Betazellen.**

Was passiert **MIT** Glibenclamid?<sup>6</sup>



**Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen auf die  $K_{ATP}$ -Kanäle ist ATP-unabhängig.**

**Glibenclamid**

- stellt die Schließung der Kanäle vollständig oder teilweise wieder her
- und ermöglicht so die Freisetzung des normalerweise produzierten Insulins.



„Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen verbessert die glykämische Kontrolle erheblich und scheint langfristig zu wirken, und ist lediglich mit einer minimalen Hypoglykämie verbunden, die nicht schwerwiegend ist.“<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Pearson et al.: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med 2006; 355(5): 467-77.

<sup>7</sup> Hattersley, A.T. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescent. Pediatric Diabetes, 2018, 19 (Suppl. 27): 47-63.







DIE **ERSTE** UND **EINZIGE**  
ZUGELASSENE SUSPENSION ZUM EINNEHMEN  
ZUR BEHANDLUNG DES NEONATALEN  
DIABETES MELLITUS

- Eine **flüssige Formulierung** von Glibenclamid
- Entwickelt für die Behandlung von **Neugeborenen, Säuglingen und Kindern**
- Zugelassen für die Behandlung des **neonatalen Diabetes mellitus**, zur Anwendung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern
- AmGlidia® ist **WIRKSAM** bei Patienten mit Mutationen der Gene, die für den **ATP-sensitiven Kaliumkanal der Betazelle kodieren und bei durch das Chromosom 6q24**-bedingtem transientem neonatalem Diabetes mellitus.



„Etwa **90% der Patienten** mit aktivierenden Genmutationen im  $K_{ATP}$ -Kanal können von Insulin auf Off-Label Sulfonylharnstofftabletten umgestellt werden (...).“

„2018 erhielt eine für Kinder entwickelte Suspension von Glibenclamid von pharmazeutischer Qualität die Marktzulassung in der Europäischen Union.“

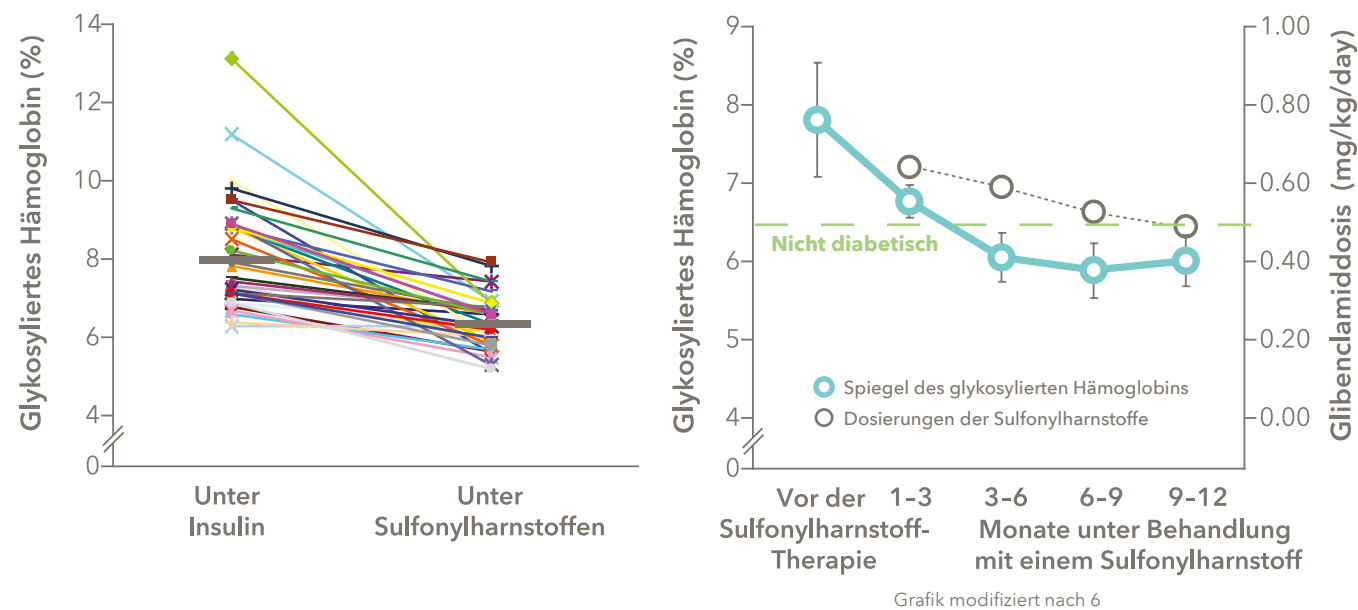




PEARSON STUDIE 2006<sup>6</sup>

## BEOBACHTETE WIRKUNGEN VON SULFONYLHARNSTOFFEN

AUF DIE GLYKÄMISCHE KONTROLLE BEI  
NEONATALEM DIABETES<sup>6</sup>



### Studiendesign

Internationale, multizentrische (Vereinigtes Königreich, Frankreich, Norwegen), offene unkontrollierte Studie  
Kollektiv: 49 Patienten aus 40 Familien mit neonatalem Diabetes in Verbindung mit einer KCNJ11-Mutation in der  $K_{ATP}$ -Kanal-Untereinheit Kir6.2.

Ziel: Untersuchung des initialen und anhaltenden Ansprechens auf Sulfonylharnstoffe in einer großen konsekutiven Kohorte von Patienten mit Diabetes aufgrund von KCNJ11-Mutationen. Untersuchung der Mechanismen, die zur Insulin-Unabhängigkeit führen.



ca. **90%** erfolgreich umgestellt von Insulin auf Sulfonylharnstoffe zum Einnehmen (1-Jahr-Nachbeobachtung)

Nach 12 Wochen **signifikante Abnahme des HbA1c** um 1,7 % [95 % KI: 1,3-2,1 %]  $p < 0,001$ ) hin zu einem mittleren HbA1c von 6,4 % [95 % KI: 6,2-6,6 %]

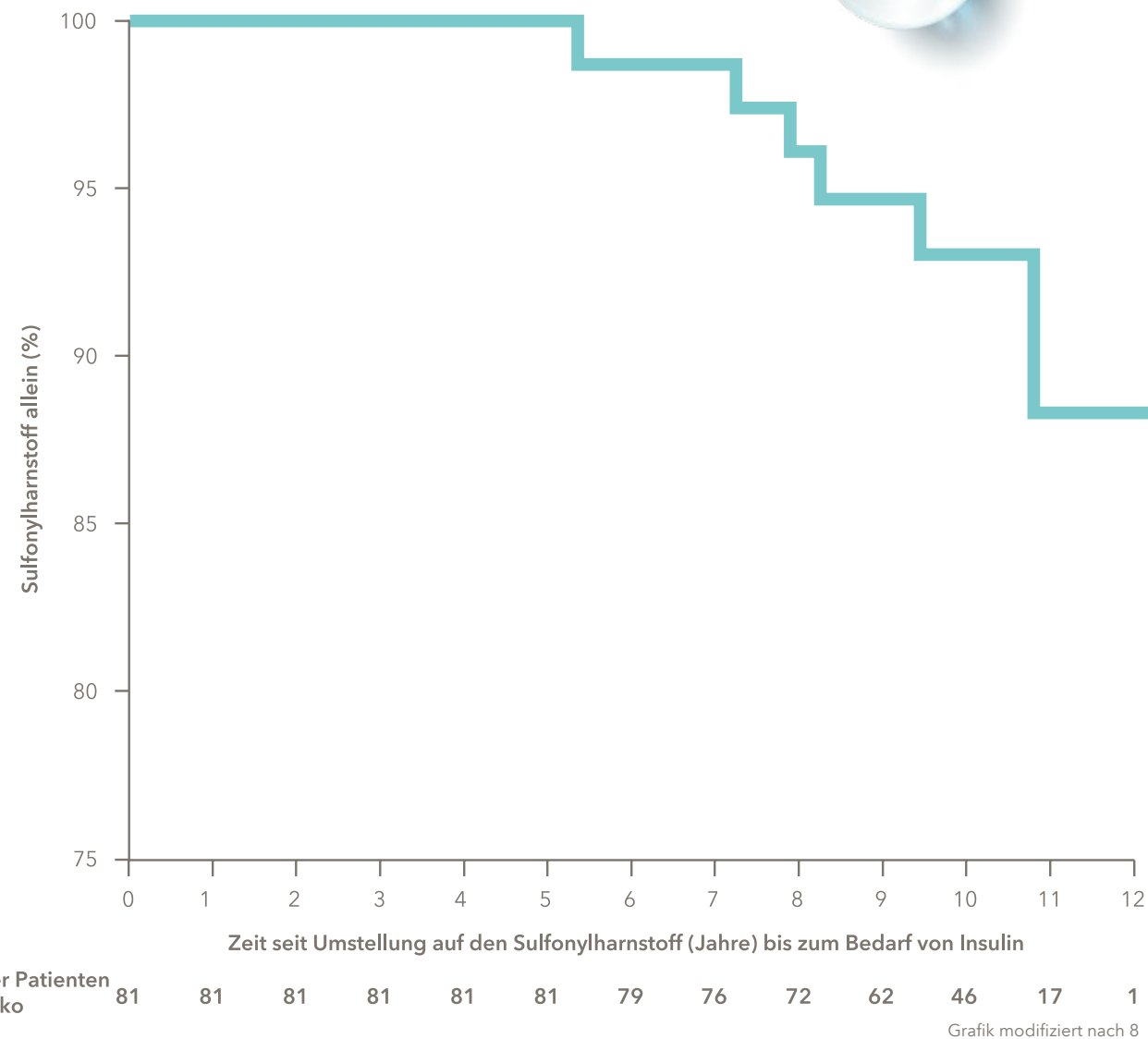
**Aufrechterhaltung dieses Wertes bis zu 1 Jahr** ohne gleichzeitige Zunahme hypoglykämischer Episoden

### VERTRÄGLICHKEIT

Die orale Therapie mit Sulfonylharnstoffen wurde **gut vertragen**. Unerwünschte Ereignisse waren leicht und vorübergehend und unterschieden sich nicht von denen, die gewöhnlich unter Anwendung von Sulfonylharnstoffen beschrieben werden (hauptsächlich Magen-Darm-Beschwerden).

**Langzeitwirksamkeit** und **Sicherheit** der Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff bei Kindern mit neonatalem Diabetes

EINE FOLLOW-UP KOHORTE ÜBER CA. **10 JAHRE**



**ES ZEIGTE SICH EINE VERBESSERUNG DER GLYKÄMISCHEN KONTROLLE**

**93%** wurden nach einer medianen Nachbeobachtung von 10,3 Jahren **ohne regelmäßigen oder ständigen Insulinbedarf** weiterhin mit einem Sulfonylharnstoff behandelt.

**Signifikante Senkung der HbA1C-Konzentration** über die gesamte Dauer der Nachbeobachtung von ca. 10 Jahren ohne begleitende schwere hypoglykämische Episoden.

Aufrechterhaltung einer **ausgezeichneten und anhaltenden glykämischen Kontrolle** mit einem medianen HbA1C-Wert von 6,4% [IQR 5,9-7,3%] beim letzten Follow-up (Median 10,3 Jahre).

**VERTRÄGLICHKEIT**

Die orale Therapie mit Sulfonylharnstoffen wurde **gut vertragen**. Unerwünschte Ereignisse waren leicht und vorübergehend und unterschieden sich nicht von denen, die gewöhnlich unter Anwendung von Sulfonylharnstoffen beschrieben werden (hauptsächlich Magen-Darm-Beschwerden).

Keiner der Patienten musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen.

**Studiendesign**

Internationale, multizentrische (Vereinigtes Königreich, Italien, Norwegen, Frankreich und Polen) Kohorte  
 Kollektiv: 81 Patienten mit permanentem neonatalem Diabetes aufgrund einer KCNJ11-Mutation, welche von einer Insulin-Therapie zur oralen Therapie mit Sulfonylharnstoffen wechselten.  
 Ziel: Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Sulfonylharnstoffen über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. Untersuchung zum Versagen von Sulfonylharnstoffen definiert als dauerhafte, erneute tägliche Anwendung von Insulin.

<sup>8</sup> Bowman, P. et al.: Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 637-46.





BELTRAND STUDIE 2019<sup>9</sup>

# Untersuchung der **VERTRÄGLICHKEIT** und **AKZEPTANZ** von **AmGlidia**<sup>®</sup> bei Patienten mit neonatalem Diabetes aufgrund von Mutationen im $K_{ATP}$ -Kanal

## Gute oder ausgezeichnete glykämische Kontrolle

- bei stabilem HbA1c-Wert (Ausgangswert 6,4 [IQR 5,1 - 7,9 %; mediane Änderung -0,4 % [IQR -1,3 - 0,5])
- die Dosen von Glibenclamid waren niedrig (0,06 bis 0,57 mg/kg/Tag)
- keine bedeutende Veränderung in der Häufigkeit von Hypo- oder Hyperglykämien
- erfolgreicher Wechsel von zerstoßenen Tabletten zur Suspension
- Keine Veränderung der glykämischen Kontrolle bei der Umstellung von Tabletten zur Suspension

Eine große Mehrheit der Eltern von Kindern im Alter von 5 Jahren oder jünger bevorzugte AmGlidia<sup>®</sup> gegenüber zerstoßenen Tabletten. Hiervon waren

# 100%

100% der Eltern **zufrieden bzw. sehr zufrieden** mit dem Erscheinungsbild und der Verabreichungsform.

## AmGlidia<sup>®</sup>

- **Ersetzt Insulin** im Hinblick auf bessere Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit neonatalem Diabetes.
- **Sicher dosierbar** im Vergleich zu zerkleinerten Tabletten.
- **On-Label** Verordnung bei neonatalem Diabetes.
- **Gut angenommen** von der Mehrheit der Kinder unter 5 Jahren.
- **Einfache Applikation.**

### Studiendesign

Monozentrische, prospektive, offene nicht-randomisierte Studie der Phase II

Kollektiv: 3 Mädchen und 7 Jungen im Alter von 0,3 bis 16,2 Jahren wurden in die Studie aufgenommen; davon waren 6 Kinder jünger als 5 Jahre.





Ziel: Beurteilung der Verträglichkeit und Akzeptanz von Glibentek<sup>®</sup> (AmGlidia<sup>®</sup>) bei Patienten mit neonatalem Diabetes infolge von Mutationen im  $K_{ATP}$ -Kanal.

Glibentek<sup>®</sup> ist der frühere Name von AmGlidia<sup>®</sup>.



## SUSPENSION ZUM EINNEHMEN IN 4 PRÄSENTATIONEN

*Speziell entwickelt für die Behandlung von Neugeborenen, Säuglingen und kleinen Kindern mit transientem und permanentem neonatalem Diabetes.*

-  **2 STÄRKEN:**  
0,6 mg/ml und 6 mg/ml
-  **2 in Milliliter GRADUIERTE SPRITZEN**  
(1 ml und 5 ml), zur Gabe direkt in den Mund des Kindes
-  Eine Flasche mit 30 ml, **kindergesicherter Verschluss**. Jede Flasche in einem Karton mit einer Spritze sowie einem Adapter.
-  Dauer der Haltbarkeit: **3 Jahre**. Nach Anbruch 30 Tage.



### ES GIBT 2 PRÄSENTATIONEN FÜR DIESELBE STÄRKE

eine mit einer 1-ml-Spritze und eine mit einer 5-ml-Spritze

## LEICHTE APPLIKATION

## WIE IST AmGlidia® ANZUWENDEN ?<sup>10,11</sup>

### DIE VERSCHREIBUNG SOLLTE FOLGENDE ANGABEN ENTHALTEN


-  **Anzahl der Applikationen**, auf die die tägliche Dosis aufgeteilt werden soll
-  **Volumen**, das bei jeder Applikation gegeben werden soll
-  **Größe der Spritze**, die verwendet werden soll
-  Eine AmGlidia®-Dosis in **ml/Körpergewicht** wird verschrieben

### WAHL DER AmGlidia® SPRITZE

Wenn das Volumen pro Applikation  $\leq 1$  ml beträgt

 sollte die **1-ml-Spritze** verschrieben werden.

Wenn das Volumen pro Applikation  $> 1$  ml beträgt

 sollte die **5-ml-Spritze** verschrieben werden.

### WEITERE INFORMATIONEN

 Verwenden Sie ausschließlich die in der Verschreibung aufgeführte **geeignete Spritze**.

 Die Behandlung mit AmGlidia® sollte immer von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit sehr früh einsetzendem Diabetes erfahren ist.

Um ein Überschreiten der akzeptablen Tagesdosis von Natriumbenzoat zu vermeiden, **DARF die tägliche Dosis von AmGlidia® 1 ml/kg pro Tag NICHT ÜBERSCHREITEN.**

Daher **DARF AmGlidia® 0,6 mg/ml NICHT ANGEWENDET WERDEN** für eine Dosierung von mehr als 0,6 mg/kg/Tag.



# AmGlidia®

GLIBENCLAMID



## DIE ERSTE UND EINZIGE

zugelassene Suspension von Glibenclamid bei neonatalem Diabetes

- Klar **skalierbare** Dosis
- **Einfache** orale Anwendung ab Geburt
- Anhaltende **Stoffwechselkontrolle**<sup>9</sup>

9 Beltrand, J. et al.: Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2019;20:246-254.

**AMGLIDIA 0,6 mg/ml Suspension zum Einnehmen** **AMGLIDIA 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen** **Wirkstoff:** Glibenclamid. **Zus.:** 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. **Sonst. Best.:** Hyetellose, Milchsäure, gereinigtes Wasser, Natriumbenzoat (E211), Natriumcitrat, Xanthangummi. **Anw.:** Behandl. des neonat. Diabetes mellitus bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. Es wurde gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe wie AMGLIDIA bei Pat. mit Mutationen in der genet. Codierung für den ATP-sensitiven Kaliumkanal der  $\beta$ -Zelle und durch das Chromosom 6q24 bedingtem transientem neonatalem Diabetes mellitus wirksam sind. **Gegenanz.:** Überempfindl. gegen d. Wirkstoff, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide od. einen der sonst. Best.; Bei Pat. mit Ketoazidose ist die kontinuierl. i.v. Insulininjektion u. i.v. Infusion von physiolog. Kochsalzlösung nach wie vor die bevorzugte Behandlungsmethode; Porphyrie, Einnahme von Bosentan, schwere Nierenfunktionsstör., schwere Leberfunktionsstör. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Bei Schwangeren wird Insulin zur Blutzuckerkontrolle empfohlen. Es scheint möglich, während der Behandlung mit Glibenclamid zu stillen, jedoch wird Überwachung des Blutzuckerspiegels des vollständig gestillten Säuglings angeraten. **Nebenw.:** *Sehr Häufig:* Neutropenie, Hypoglykämie, vorübergehender Durchfall, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, vorübergehend erhöhte Transaminasen. *Häufig:* Verfärbung der Zähne. **Warnhinweis:** Enthält Natrium und Benzoat. Pat. dürfen nur die Spritze verwenden, die von ihrem Arzt verschrieben wurde. Pat. geben ihre vorherige Darreichungsform und Spritze ihrem Apotheker zurück, wenn eine neue Darreichungsform verschrieben wurde, um eine Verwechslung der Spritzen zu vermeiden. **Verschreibungspflichtig.** *Weitere Informationen siehe Fach- und Gebrauchsinfo.* **Zulassungsinhaber:** AMMTek, 55 rue de Turbigo, 75003 Paris, Frankreich **Stand:** 09/2019.

**NORDIC**  
PHARMA