

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride Accord 1 mg tabletten  
Glimepiride Accord 2 mg tabletten  
Glimepiride Accord 3 mg tabletten  
Glimepiride Accord 4 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg glimepiride.  
Elke tablet bevat 78,37 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 2 mg glimepiride.  
Elke tablet bevat 156,765 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 3 mg glimepiride.  
Elke tablet bevat 155,70 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 4 mg glimepiride.  
Elke tablet bevat 154,80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

**Glimepiride Accord 1 mg tabletten:** Roze, ronde, platte, niet-omhulde tabletten met schuin aflopende randen, met een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

**Glimepiride Accord 2 mg tabletten:** Licht roze, ovale, niet-omhulde tabletten met een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

**Glimepiride Accord 3 mg tabletten:** Bleekgele, ovale, niet-omhulde tabletten met een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

**Glimepiride Accord 4 mg tabletten:** Witte, ovale, niet-omhulde tabletten met een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Glimepiride is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2, waar met dieet, lichaamsbeweging of gewichtsafname alleen niet voldoende resultaat wordt verkregen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De basis voor de succesvolle behandeling van diabetes berust op een juist dieet, regelmatige lichamelijke activiteit en tevens regelmatig onderzoek van bloed en urine. Als de patiënt zich niet aan het aanbevolen dieet houdt, kunnen de gevolgen daarvan niet met tabletten of insuline worden gecompenseerd.

### Dosering

De dosering wordt bepaald aan de hand van de resultaten van de bloed- en urineglucoseonderzoeken.

De begindosering bedraagt 1 mg glimepiride per dag. Bij een goede instelling wordt deze dosis als onderhoudsdosis aangehouden.

Voor de verschillende doseringen zijn de tabletten in verschillende sterktes verkrijgbaar.

Bij onbevredigende instelling geschiedt de verhoging van de dosis, op geleide van de bloedsuikerspiegel, stapsgewijs met intervallen van 1 à 2 weken tussen iedere stap, tot 2, 3 of 4 mg glimepiride per dag.

Alleen in uitzonderlijke gevallen levert een dosering van meer dan 4 mg glimepiride per dag betere resultaten op.

De maximaal aanbevolen dosering bedraagt 6 mg glimepiride per dag.

Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dagelijkse dosis metformine, kan gelijktijdige behandeling met glimepiride gestart worden. Bij een gelijkblijvende metformine dosering wordt de glimepiride behandeling met een lage dosis gestart en omhoog getitreerd afhankelijk van het gewenste niveau van metabole controle, tot aan de maximale dagelijkse dosis. De combinatietherapie dient onder strikte medische begeleiding te worden geïnitieerd.

Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dagelijkse dosis glimepiride, kan zonodig gelijktijdige behandeling met insuline gestart worden. Bij gelijkblijvende glimepiride dosering wordt de insulinebehandeling met een lage dosis gestart en omhoog getitreerd afhankelijk van het gewenste niveau van metabole controle. De combinatietherapie dient onder strikte medische begeleiding te worden geïnitieerd.

Normaal is een éénmaal daagse dosering voldoende. De dosering dient kort vóór of tijdens een behoorlijk ontbijt of – indien het ontbijt wordt overgeslagen – kort voor of tijdens de eerste volledige maaltijd, te worden ingenomen. Het vergeten van een dosis mag nooit gecorrigeerd worden door de volgende dosis te verhogen.

Indien bij een begindosis van 1 mg glimepiride per dag reeds hypoglycemische verschijnselen optreden, wijst dit erop dat de patiënt met dieet alleen te reguleren is.

In de loop van de behandeling kan de behoefte aan glimepiride afnemen ten gevolge van verhoging van de gevoeligheid voor insuline. Vermindering van de dosering of onderbreking van de behandeling dient dan te worden overwogen om hypoglycemie te voorkomen. Aanpassing van de dosering dient ook te worden overwogen bij gewichtsverandering van de patiënt, verandering van levensgewoonten, of andere factoren die het risico op hypo- of hyperglycemie verhogen.

### **Overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op glimepiride**

Een overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op glimepiride is in het algemeen mogelijk. Bij de overschakeling dient o.a. rekening te worden gehouden met de sterkte en met de halfwaardetijd van het gebruikte middel. Soms, speciaal bij preparaten met een lange halfwaardetijd (bijv. chloorpropamide) is een uitlooperperiode van enige dagen aan te bevelen om de kans op het optreden van hypoglycemische reacties ten gevolge van een additief effect zo klein mogelijk te maken.

De aanbevolen begindosering bedraagt 1 mg glimepiride per dag. Naar gelang de reactie op de instelling kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd zoals hierboven aangegeven.

### **Overschakeling van insuline op glimepiride**

In uitzonderingsgevallen zal een tot dusver op insuline ingestelde type 2 diabetes worden overgeschakeld op glimepiride. Deze overschakeling dient onder strikte medische begeleiding te geschieden.

#### *Speciale patiëntengroepen*

#### **Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie:**

Zie rubriek 4.3.

#### *Pediatrie patiënten*

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het gebruik van glimepiride in patiënten jonger dan 8 jaar. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over glimepiride als monotherapie bij kinderen van 8-17 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen; derhalve wordt gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

#### Wijze van toediening

Voor orale toediening.

De tabletten dienen in hun geheel met wat vloeistof te worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Glimepiride is gecontraïndiceerd bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere sulfonylureum-derivaten of sulfonamiden, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- diabetes mellitus type I
- coma diabeticum
- keto-acidose
- ernstige nier- of leverfunctiestoornissen

Bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen moet worden overgestapt op insuline.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Glimepiride moet kort vóór of tijdens een maaltijd worden ingenomen.

Bij onregelmatige voeding of bij het overslaan van maaltijden kan de behandeling met glimepiride tabletten leiden tot hypoglycemie. De mogelijke verschijnselen van hypoglycemie zijn onder andere: hoofdpijn, hevige honger, misselijkheid, braken, lethargie, slaperigheid, slaapstoornissen,

rusteloosheid, agressiviteit, vermindering van concentratie, alertheid en reactievermogen, depressie, verwardheid, spraak- en visusafwijkingen, afasie, beven, parese, gevoelsstoornissen, duizeligheid, hulpeloosheid, verlies van zelfbeheersing, delirium, cerebrale stuipen, somnolentie en verlies van bewustzijn tot en met coma, oppervlakkige ademhaling en bradycardie. Bovendien kunnen zich ook symptomen van adrenerge contraregulatie voordoen zoals zweten, klamme huid, angst, tachycardie, hypertensie, hartkloppingen, angina pectoris en cardiale aritmieën.

Het klinische beeld van een ernstige aanval van hypoglycemie lijkt op dat van een beroerte.

Deze symptomen kunnen bijna altijd snel worden opgeheven door het innemen van koolhydraten (suiker). Kunstmatige zoetstoffen hebben geen enkel effect.

Uit ervaringen met andere sulfonylureumderivaten is bekend dat hypoglycemie terug kan komen, ondanks maatregelen die in het begin succes hadden.

Een ernstige of langdurige hypoglycemie, tijdelijk onder controle met de gewone hoeveelheid koolhydraten, vereist onmiddellijke medische behandeling en soms ziekenhuisopname.

Factoren die het ontstaan van hypoglycemie bevorderen zijn:

- de onwil of de onmogelijkheid (vooral bij oudere patiënten) om de behandeling correct te volgen
- ondervoeding, het onregelmatig nemen of overslaan van maaltijden of perioden van vasten
- verandering van het dieet
- als de inname van koolhydraten niet in evenwicht is met de lichamelijke inspanning
- gebruik van alcohol, vooral als er daarbij maaltijden worden overgeslagen
- verminderde nierfunctie
- ernstige leverinsufficiëntie
- overdoseren van glimepiride
- bepaalde ontregelingen van het endocriene systeem dat het koolhydraatmetabolisme of de contraregulatie van hypoglycemie beïnvloedt (bijv. bepaalde pathologieën van de schildklier, de voorkwab van de hypofyse of een adrenocorticale insufficiëntie)
- het gelijktijdig toedienen van sommige andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

De behandeling met glimepiride tabletten vereist een regelmatige controle van de glucosespiegels in bloed en urine. Daarnaast is de controle van het gehalte geglycosileerd hemoglobine aan te bevelen.

Bij gebruik van glimepiride tabletten zijn verder periodieke controles van het bloedbeeld (vooral leukocyten- en trombocytentelling) en van de leverfunctie gewenst.

Extra stress-situaties (bijv. ongevallen, acute operaties, infecties gepaard gaande met koorts enz.) kunnen het tijdelijk overschakelen op insuline noodzakelijk maken.

Er bestaat geen ervaring met het gebruik van glimepiride tabletten bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en bij dialysepatiënten. In geval van ernstige nier- of leverfunctiestoornissen is overschakeling op insuline geïndiceerd.

Behandeling van patiënten met G6PD-deficiëntie met sulfonylureum-derivaten kan hemolytische anemie tot gevolg hebben. Omdat glimepiride tot de chemische klasse van de sulfonylureum-derivaten hoort, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gebruik door patiënten met G6PD-

deficientie en dient een ander bloedglucose verlagend middel welke niet tot deze klasse behoort overwogen te worden.

Glimepiride tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij gelijktijdig gebruik van glimepiride en bepaalde andere geneesmiddelen kan de bloedglucoseverlagende werking van glimepiride positief of negatief worden beïnvloed. Derhalve dienen andere geneesmiddelen slechts na overleg met (of op voorschrift van) de arts te worden gebruikt.

Glimepiride wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 2C9 (CYP2C9). Het is bekend dat het metabolisme wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening van CYP2C9 inducerende stoffen (bijv. rifampicine) of CYP2C9-remmers (bijv. fluconazol).

Resultaten van een in de literatuur beschreven in vivo interactie studie, laten zien dat de glimepiride AUC ongeveer verdubbelt door fluconazol, één van de meest krachtige CYP2C9-remmers

Op grond van ervaringen met glimepiride en met andere sulfonylureumderivaten dienen de volgende interacties te worden vermeld.

Versterking van de bloedglucoseverlagende werking en in sommige gevallen hypoglycemische reacties kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van glimepiride en bijvoorbeeld:

- fenylbutazon, azapropazon en oxyfenbutazon
- insuline en orale antidiabetica zoals metformine
- salicylaten en p-aminosalicylzuur
- anabole steroïden en mannelijke geslachtshormonen
- chlooramfenicol, bepaalde langwerkende sulfonamiden, tetracyclinen, chinolonen en clarithromycine
- cumarine-anticoagulantia
- fenfluramine
- disopyramide
- fibraten
- ACE-remmers
- fluoxetine, MAO-remmers
- allopurinol, probenecide, sulfinpyrazon
- sympatholytica
- cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamiden
- miconazol, fluconazol
- pentoxifylline (hoge dosering, parentaal)
- tritoqualine

Een vermindering van de bloedglucoseverlagende werking van glimepiride, en dus een verhoogde bloedglucosespiegel, kan optreden bij gelijktijdig gebruik van glimepiride en bijvoorbeeld:

- oestrogenen en progestagenen

- saluretica, thiazide diuretica
- thyreomimetica, glucocorticosteroïden
- fenothiazinederivaten, chloorpromazine
- adrenaline en sympaticomimetica
- nicotinezuur (hoge dosering en nicotinezuurderivaten)
- lanxantia (bij langdurig gebruik)
- fenytoïne, diazoxide
- glucagon, barbituraten en rifampicine
- acetazolamide

Zowel een versterking als een vermindering van het bloedglucoseverlagende effect is bij gebruik van H<sub>2</sub>-antagonisten, bètablokkers, clonidine en reserpine beschreven.

Door de invloed van sympathicolytica zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de beginsymptomen van adrenerge contraregulatie van hypoglycemie verminderen of uitblijven.

Bij gelijktijdig alcoholgebruik kan de bloedglucoseverlagende werking van glimepiride onvoorspelbaar versterkt of verzwakt worden.

Glimepiride kan het effect van cumarine-derivaten doen toenemen of verminderen.

Colesevelam bindt zich aan glimepiride en vermindert de absorptie van glimepiride in het maagdarmkanaal. Er werd geen interactie waargenomen wanneer glimepiride ten minste 4 uur vóór colesevelam werd ingenomen. Daarom moet glimepiride ten minste 4 uur vóór colesevelam worden toegediend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Risico in verband met diabetes

Abnormale bloedglucosewaarden gedurende de zwangerschap worden in verband gebracht met een hogere incidentie van aangeboren afwijkingen en perinatale mortaliteit. Om het risico op teratogeniciteit te vermijden dienen de bloedglucosewaarden nauwkeurig onder controle gehouden te worden tijdens de zwangerschap. Het gebruik van insuline is onder deze omstandigheden noodzakelijk. Patiënten die een zwangerschap overwegen dienen hun arts hierover in te lichten.

##### *Risico in verband met glimepiride*

De gegevens over het gebruik van glimepiride door zwangere vrouwen zijn ontoereikend. In dierstudies trad reproductietoxiteit op die waarschijnlijk in verband stond met de farmacologische werking (hypoglycemie) van glimepiride (zie rubriek 5.3).

Dientengevolge dient glimepiride gedurende de gehele zwangerschap niet gebruikt te worden. Als u behandeld wordt met glimepiride en overweegt om zwanger te worden of ontdekt dat u zwanger bent, moet zo snel mogelijk worden overgestapt op behandeling met insuline.

##### Borstvoeding

De uitscheiding in de moedermelk is onbekend. Glimepiride wordt bij ratten uitgescheiden in de melk. Omdat andere sulfonylureumderivaten worden uitgescheiden in de moedermelk en er een risico bestaat op hypoglycemie bij kinderen die borstvoeding krijgen, wordt het geven van borstvoeding afgeraden tijdens behandeling met glimepiride.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen beschikbare gegevens wat betreft de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het concentratie- en reactievermogen van de patiënt kan verminderd zijn door een hypoglycemie of een hyperglycemie of bijvoorbeeld door visusstoornis. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijv. het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten dienen geadviseerd te worden om maatregelen te nemen ter voorkoming van een hypoglycemie tijdens het autorijden. Dit is met name belangrijk voor die patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglycemie of die frequente episoden van hypoglycemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient te worden overwogen of het raadzaam is auto te rijden of machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn gebaseerd op ervaringen met glimepiride en met andere sulfonylureumderivaten en zijn hieronder per orgaansysteemklasse en in afnemende frequentie aangegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytose, erythropenie, haemolytische anemie en pancytopenie die in het algemeen reversibel zijn na het staken van de behandeling.

Niet bekend: ernstige trombocytopenie met trombocytentelling van minder dan 10.000/ $\mu$ l en trombocytopenie purpura.

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Allergische vasculitis, milde overgevoeligheidsreacties kunnen zich ontwikkelen tot ernstige reacties met dyspnoe, verlaging van de bloeddruk en soms shock.

Niet bekend: Kruisovergevoeligheid voor sulfonylureum-derivaten, sulfonamiden en verwante stoffen is mogelijk.

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: Hypoglykemie.

De hypoglycemische reacties, die in het algemeen direct optreden, kunnen ernstig zijn en zijn niet altijd gemakkelijk te behandelen. Het ontstaan van dergelijke reacties hangt, zoals bij iedere medicamenteuze diabetes-therapie, af van individuele factoren zoals dieetgewoonten en de hoogte van de dosering. (Zie verder onder rubriek 4.4.)

### Oogaandoeningen

Niet bekend: Visusstoornissen van voorbijgaande aard kunnen vooral bij aanvang van de therapie optreden ten gevolge van de verandering in de bloedglucosespiegels.

### Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: dysgeusie.

Zeer zelden: Misselijkheid, braken, diarree, drukgevoel of volgevoel in de maag en buikpijn.  
Deze zijn zelden aanleiding om de therapie te staken.

#### Aandoeningen lever en gal

Zeer zelden: Abnormale leverfunctie (bijv. met cholestase en geelzucht), hepatitis en leverfalen.  
Niet bekend: Verhoging van leverenzymen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: alopecia.  
Niet bekend: Overgevoeligheidsreacties kunnen in de huid optreden in de vorm van pruritus, huiduitslag, urticaria en fotosensibiliteit.

#### Onderzoeken

Zelden: gewichtstoename.  
Zeer zelden: Daling van het natriumgehalte in het bloed.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.  
Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Na ingestie van een overdosis kan hypoglycemie optreden, welke 12 tot 72 uur kan aanhouden en kan terugkeren na ogenschijnlijk herstel. De verschijnselen kunnen tot 24 uur na ingestie optreden. Daarom is in de regel observatie in een ziekenhuis aan te bevelen. Misselijkheid, braken en epigastrische pijn kunnen optreden. De hypoglycemie zal in het algemeen gepaard gaan met neurologische verschijnselen als onrust, tremoren, visusstoornissen, coördinatiestoornissen, slaperigheid, coma en convulsies.

Zowel acute overdosering als langdurige behandeling met een te hoge dosis gimepiride kan leiden tot ernstige levensbedreigende hypoglykemie.

### **Behandeling**

Zodra een overdosis gimepiride is vastgesteld, moet onmiddellijk een arts worden gewaarschuwd. De patiënt moet onmiddellijk suiker innemen, indien mogelijk in de vorm van glucose, tenzij een arts reeds de verantwoordelijkheid voor de behandeling van de overdosis op zich heeft genomen. Zorgvuldige controle is van essentieel belang totdat de arts ervan overtuigd is dat de patiënt buiten gevaar is. Men mag niet vergeten dat hypoglykemie na een eerste herstel kan terugkeren.

Bij milde hypoglykemie bestaat de behandeling in eerste instantie uit orale glucose. Ernstige hypoglykemie vereist directe behandeling.

Significante overdosering van gimepiride en ernstige reacties met verschijnselen als bewustzijnsverlies of andere ernstige neurologische stoornissen zijn medische noodgevallen en vereisen onmiddellijke behandeling. Opname in een ziekenhuis op een intensive care afdeling is geïndiceerd.

Bij inname van grote hoeveelheden glimepiride is maagspoelen geïndiceerd, binnen 1 uur na inname, met achterlating van geactiveerde kool, natriumsulfaat en octreotide. Zo snel mogelijk beginnen met glucosetoediening, zo nodig eerst 50 ml van een 50 % oplossing intraveneus als bolus, gevolgd door een toediening van een 10 % oplossing als infuus onder strenge controle van de bloedglucose, gedurende ten minste 24 uur. Als alternatief kan bij volwassenen de toediening van glucagon worden overwogen. Verder symptomatisch behandelen.

In ernstige gevallen met een langdurig beloop kan de hypoglykemie, of het gevaar terug te vallen in hypoglykemie, verscheidene dagen aanhouden.

Vooraf bij de behandeling van hypoglycemie ten gevolge van het per ongeluk innemen van glimepiride door peuters en jonge kinderen, dient de dosering van de glucose zorgvuldig te worden aangepast met het oog op de mogelijkheid van het ontstaan van een gevaarlijke hyperglycemie en dient de bloedglucose zeer nauwkeurig te worden gecontroleerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie : Orale bloedglucoseverlagende middelen, exclusief insulinen: Sulfonylurea  
ATC-code : A10B B12

Glimepiride is een oraal werkzaam bloedglucoseverlagende substantie, welke behoort tot de groep van sulfonylureumderivaten. Het kan worden gebruikt bij niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus.

#### Werkingsmechanisme

De werking van glimepiride berust vooral op de stimulatie van insuline-secretie door de bèta-cellen van de pancreas. Zoals bij de andere sulfonylurea is dit effect gebaseerd op een verhoogde gevoeligheid van de bèta-cellen van de pancreas voor de fysiologische glucose-stimulans. Daarnaast lijkt glimepiride een meer uitgesproken extra-pancreatisch effect te hebben; een effect dat ook wordt verondersteld voor de andere sulfonylureum-derivaten.

#### **Insuline-secretie**

Sulfonylurea regelen de insuline-secretie door het ATP-gevoelige kaliumkanaal in het bèta-celmembraan af te sluiten. De afsluiting veroorzaakt depolarisatie van de bèta-cel en resulteert - door het opengaan van calciumkanalen - in het instromen van calcium in de cel. Dit zorgt voor de excretie van insuline via exocytose.

Glimepiride bindt met een hoge uitwisselingssnelheid aan een membraaneiwit van de bèta-cel, dat geassocieerd is met het ATP-gevoelige kaliumkanaal maar dat verschilt van de gebruikelijke bindingsplaats voor sulfonylureum.

#### **Extra-pancreatische activiteit**

De extra-pancreatische effecten bestaan o.a. uit een toename van de gevoeligheid van de perifere weefsels voor insuline en een verlaging van de insuline-opname door de lever.

De opname van glucose uit het bloed in de perifere spier- en vetweefsels gebeurt via speciale transporteiwitten in de celmembranen. Het transport van glucose in deze weefsels vormt de snelheidsbepalende stap in het verbruik van glucose. Glimepiride verhoogt zeer snel de hoeveelheid glucose-transportmoleculen in de plasmamembranen van de spier- en vetcellen, hetgeen leidt tot stimulering van de glucose-opname.

Glimepiride veroorzaakt een activering van de glycosylfosfatidylinositol-specifieke fosfolipase C, hetgeen gecorreleerd zou kunnen zijn met de door glimepiride geïnduceerde lipogenese en glycogenese in geïsoleerde spier- en vetcellen.

Glimepiride remt de productie van leverglucose door verhoging van de intracellulaire concentratie aan fructose-2, 6-bifosfaat, hetgeen de gluconeogenese remt.

### **Algemeen**

Voor gezonde personen bedraagt de minimum-effectieve orale dosis ongeveer 0,6 mg. Het effect van glimepiride hangt af van de dosis en kan herhaald worden. De fysiologische respons op acute lichaamsvoeding, met name reductie van de insuline-afgifte, blijft aanwezig tijdens het gebruik van glimepiride.

Er was geen belangrijk verschil qua effect tussen inname van het geneesmiddel onmiddellijk voor een maaltijd of 30 minuten van tevoren. Bij diabetespatiënten kan met één dosis per dag een goede metabole controle verkregen worden gedurende 24 uur.

Hoewel de hydroxymetabool van glimepiride een kleine, maar belangrijke vermindering van de serumglucose veroorzaakte bij gezonde personen, is het slechts verantwoordelijk voor een klein deel van het totale effect van het geneesmiddel.

### **Combinatietherapie met metformine**

Verbeterde metabole controle bij gelijktijdige glimepiridetherapie, vergeleken met behandeling met alleen metformine bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dosering van metformine, is in één studie aangetoond.

### **Combinatietherapie met insuline**

Gegevens over combinatietherapie met insuline zijn beperkt. Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dagelijkse dosis glimepiride, kan zodanig gelijktijdige behandeling met insuline gestart worden. In twee studies werd met de combinatie dezelfde verbetering van metabole controle behaald als met insuline alleen. Er was echter een lagere gemiddelde dosering insuline nodig bij combinatietherapie.

### **Bijzondere populaties**

Pediatrische patiënten:

Onder 285 kinderen (8-17 jaar) met diabetes type 2 werd een 24 weken durende, actief gecontroleerde klinische studie uitgevoerd (glimepiride tot maximaal 8 mg per dag of metformine tot maximaal 2000 mg per dag).

Bij zowel glimepiride als metformine werd een significante verlaging in HbA<sub>1c</sub> waargenomen ten opzichte van de uitgangswaarden (glimepiride  $-0,95$  (se 0,41); metformine  $-1,39$  (se 0,40)). Wat betreft de gemiddelde verandering vergeleken met de uitgangswaarden van HbA<sub>1c</sub> werden bij glimepiride echter niet de criteria voor niet-inferioriteit aan metformine bereikt. Het verschil tussen de behandelingswijzen was 0,44% in het voordeel van metformine. De bovenste limiet (1,05) van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil lag niet onder de 0,3% niet-inferioriteitsmarge. Na de therapie met glimepiride werden er geen nieuwe veiligheidsrisico's waargenomen bij kinderen vergeleken met volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2. Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bij pediatriese patiënten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van glimepiride compleet. Inname van voedsel heeft geen relevante invloed op de absorptie, maar alleen de absorptiesnelheid is iets verminderd. Maximum-serumconcentraties ( $C_{\max}$ ) worden bereikt ongeveer 2,5 uur na orale inname (gemiddeld 0,3  $\mu\text{g/ml}$  bij een herhaalde dosering van 4 mg/dag). Er bestaat een lineair verband tussen de dosis aan de ene kant, en  $C_{\max}$  en AUC (area under the time/concentration curve) aan de andere kant.

### Distributie

Distributie: Glimepiride heeft een zeer laag distributievolume (ong. 8,8 liter) dat bij benadering gelijk is aan de albumine distributieruimte, hoge proteïnebinding (> 99%), en een lage klaring (ong. 48 ml/min).

In dieren wordt glimepiride in de melk uitgescheiden. Glimepiride passeert de placenta. Passage van de bloed-hersenbarrière is laag.

### Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde dominante serum-halfwaardetijd, die van belang is voor de serumconcentraties bij steady state, bedraagt 5 tot 8 uur. Na hoge doses werden iets langere halfwaardetijden gevonden.

Na één dosis van radioactief glimepiride werd 58% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 35% in de faeces. Er werd in de urine geen enkele stof gevonden die onveranderd was. Twee metabolieten – hoogst waarschijnlijk het resultaat van het levermetabolisme (met als belangrijkste enzym CYP2C9 – werden aangetroffen, zowel in de urine als in de faeces: de hydroxy-afgeleide en de carboxy-afgeleide. Na orale toediening van glimepiride waren de effectieve halfwaardetijden van deze metabolieten resp. 3 tot 6 en 5 tot 6 uur.

Vergelijking van een enkele en een herhaalde dosering éénmaal per dag toonde geen belangrijke verschillen in farmacokinetiek. De intra-individuele variatie was zeer laag. Er was geen relevante cumulatie.

### Bijzondere populaties

De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen, en eveneens bij jongere en oudere (boven de 65 jaar) patiënten. Bij patiënten met een lage creatinineklaring bestond er een tendens tot verhoging van de glimepirideklaring, en tot verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding.

De renale eliminatie van de twee metabolieten via de nieren was verzwakt. Bij dergelijke patiënten bestaat er geen extra risico voor cumulatie.

De farmacokinetiek in vijf niet-diabetes patiënten na een galgangoperatie was gelijk aan die in gezonde vrijwilligers.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagzaamheid van een enkele dosis glimepiride van 1 mg, toegediend aan 30 pediatrie patiënten (4 kinderen van 10-12 jaar en 26 kinderen van 12-17 jaar) met diabetes type 2, toonde aan dat de gemiddelde  $AUC_{(0-\text{last})}$ ,  $C_{\max}$  en  $t_{1/2}$  hetzelfde zijn als de waarden die bij volwassenen werden waargenomen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten die werden waargenomen bij een blootstelling die de maximale blootstelling bij de mens overschrijdt, werden niet relevant geacht bij klinisch gebruik of werden veroorzaakt door het farmacodynamisch effect (hypoglycemie) van de stof. Deze bevinding is gebaseerd op studies naar conventionele veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis-toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductie-toxiciteit. In de laatste (die embryotoxiciteit, teratogeniciteit en toxiciteit tijdens de (embryonale) ontwikkeling omvat) werden de bijwerkingen als secundair beschouwd aan de hypoglycemische effecten die door de stof werden geïnduceerd bij de moeder en haar nakomelingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

Natriumzetmeelglycollaat (type A)

Povidon K30

Magnesiumstearaat

**Glimepiride Accord 1 mg tabletten:** Rood ijzeroxide (E172)

**Glimepiride Accord 2 mg tabletten:** Rood ijzeroxide (E172)

**Glimepiride Accord 3 mg tabletten:** Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Bijzondere maatregelen voor de bewaring**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De blisterverpakkingen van PVC/PVdC zijn door hittebewerking afgedicht met getemperde aluminiumfolie en verpakt in een doos met bijsluiter. De PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen zijn doorzichtig.

Verpakkingsgroottes: 10, 30, 60, 90, 120 en 180 tabletten in blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Glimepiride Accord 1 mg tabletten – RVG 102007  
Glimepiride Accord 2 mg tabletten – RVG 102016  
Glimepiride Accord 3 mg tabletten – RVG 102017  
Glimepiride Accord 4 mg tabletten – RVG 102018

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 augustus 2008  
Datum van laatste hernieuwing: 28 november 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.6, 4.8, 4.9 en 5.1: 3 augustus 2023.