

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride CF 6 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 6 mg glimepiride.

Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet bevat 137,44 mg lactosemonohydraat en 0,34 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn oranje, plat, langwerpig (10 x 5 mm) met afgeschuinde kanten, hebben een breukstreep aan één zijde en de inscriptie "G" aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glimepiride CF kan worden toegepast bij de behandeling van diabetes mellitus type 2, waar met dieet, lichamelijke inspanning of gewichtsvermindering alleen onvoldoende resultaat wordt verkregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor oraal gebruik.

De basis van iedere succesvolle behandeling van diabetes berust op een juist dieet, regelmatige lichamelijke activiteit en tevens regelmatig onderzoek van bloed en urine. Negatieve effecten, die kunnen ontstaan bij het niet nakomen van de dieetvoorschriften, kunnen noch door tabletten noch door insuline worden gecompenseerd.

De dosering is afhankelijk van het resultaat van het stofwisselingsonderzoek (bloed- en urineglucosebepalingen).

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

Voor de verschillende doseringsregimes zijn passende tabletsterktes beschikbaar.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 12

Bij onbevredigende instelling geschiedt de verhoging van de dosis, op geleide van de stofwisselingsstoestand, stapsgewijs met intervallen van ongeveer 1-2 weken tot 2, 3 of 4 mg glimepiride per dag.

Een verhoging van de dagdosis tot meer dan 4 mg per dag voert in de regel slechts bij weinig patiënten tot een betere werking. De maximaal aanbevolen dosering is 6 mg glimepiride per dag.

Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dagelijkse dosis van metformine, kan gelijktijdige glimepiridetherapie worden gestart.

Bij handhaving van de metformine dosis wordt de behandeling met glimepiride met een lage dosis gestart en omhoog getitreerd, afhankelijk van het gewenste niveau van metabole controle, tot de maximaal dagelijkse dosering. De combinatietherapie dient onder strikte medische begeleiding te worden geïnitieerd.

Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met Glimepiride CF, kan gelijktijdige behandeling met insuline gestart worden. Bij een gelijkblijvende glimepiride dosering, wordt de insuline behandeling 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 hypoglykemische verschijnselen optreden, dan 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 hypoglykemie 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 hyperglykemie verhogen.

Overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op Glimepiride CF

Een overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op Glimepiride CF 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 geneesmiddel. Soms, speciaal bij preparaten met een lange halfwaardetijd (b.v. chloorpropamide), is een uitlooperperiode van enige dagen aan te bevelen om de kans op het optreden van hypoglykemische reacties t.g.v. een additief effect zo klein mogelijk te maken.

De aanbevolen aanvangsdosering is 1 mg glimepiride per dag. Naar gelang de reactie op de instelling kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd als aangegeven onder eerste instelling.

Overschakeling van insuline op Glimepiride CF

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

Speciale populaties

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 12

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen
Zie rubriek 4.3.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van glimepiride in patiënten jonger dan 8 jaar oud. Voor kinderen van 8 tot en met 17 jaar oud zijn er beperkte gegevens over glimepiride als monotherapie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

De beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in de pediatrische populatie zijn onvoldoende en daarom wordt zulk gebruik niet aangeraden.

Wijze van toediening

Glimepiride dient steeds kort vóór of tijdens een maaltijd te worden ingenomen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Glimepiride is gecontraïndiceerd in patiënten met de volgende condities:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere sulfonylureum-derivaten of sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- insuline-afhankelijke diabetes.
- coma diabeticum.
- keto-acidose.
- ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen is overschakeling op insuline aan te bevelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Glimepiride dient steeds kort vóór of tijdens een maaltijd te worden ingenomen.

Bij onregelmatige voeding, in het bijzonder het overslaan van de maaltijd, kan de behandeling met glimepiride leiden tot een te sterke daling van de bloedglucosespiegel (hypoglykemie). De mogelijke verschijnselen hiervan zijn onder andere: hoofdpijn, hevige honger, misselijkheid, braken, extreme vermoeidheid, slaperigheid, slaapstoornissen, rusteloosheid, agressiviteit, vermindering van concentratie, alertheid en reactievermogen, depressie, verwardheid, spraak- en visusafwijkingen, afasie, beven, paralytische symptomen, 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 zweeten, klamme huid, angst, tachycardie, hypertensie, hartkloppingen, angina pectoris en cardiale aritmieën.

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

De verschijnselen van hypoglykemie kunnen bijna altijd snel door het gebruik van koolhydraten (suiker) worden opgeheven. Kunstmatige zoetstoffen hebben geen effect.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 12

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

Factoren die het ontstaan van hypoglykemie bevorderen zijn:

- de onwil of de onmogelijkheid (vooral bij oudere patiënten) de behandeling correct te volgen;
- ondervoeding, het onregelmatig nemen van maaltijden, 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 in periode van vasten;
- nierinsufficiëntie;
- ernstige leverinsufficiëntie;
- overdoseren van glimepiride;
- bepaalde ontregelingen van het endocriene systeem, dat het koolhydraatmetabolisme of de contraregulatie van hypoglykemie beïnvloedt (b.v. 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 van diabetes met glimepiride vereist een regelmatige controle van de glucosespiegels in bloed en urine. Daarnaast is controle van het gehalte geglycosileerd hemoglobine aan te bevelen.

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

Extra stress-situaties (bijvoorbeeld ongelukken, 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 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 sulfonyleureum-derivaten kan leiden tot hemolytische anemie. Omdat glimepiride tot de chemische klasse van de sulfonyleureum-derivaten hoort, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gebruik door patiënten met G6PD-deficiëntie en dient een ander bloedglucoseverlagend middel welke niet tot deze klasse behoort overwogen te worden.

Hulpstoffen

Glimepiride CF bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Glimepiride CF bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 12

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 (bijvoorbeeld rifampicine) of -remmers (bijvoorbeeld 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 sulfonylureumpreparaten dienen de volgende interacties te worden vermeld.

Hypoglykemische reacties ten gevolge van de versterking van de bloedglucoseverlagende werking kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van Glimepiride CF en:

- fenylbutazon, azapropazon en oxyfenbutazon,
- insuline en orale antidiabetica, zoals metformine,
- salicylaten en p-aminosalicylzuur,
- anabole steroïden en mannelijke hormonen,
- chlooramfenicol, bepaalde langwerkende sulfonamiden, tetracyclinen, quinolone antibiotica en claritromycine,
- cumarine-anticoagulantia,
- fenfluramine,
- disopyramide,
- fibraten,
- ACE remmers,
- fluoxetine, MAO remmers,
- allopurinol, probenecide, sulfinpyrazon,
- sympathicolytica,
- cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamide,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifylline (hoge dosering, parenteraal),
- tritoqualine.

Een vermindering van de bloedglucoseverlagende werking van glimepiride, en dus een verslechtering van de metabole situatie, kan optreden bij gelijktijdig gebruik van Glimepiride CF en geneesmiddelen bevattend:

- oestrogenen en progestagenen,
- saluretica, thiazide diuretica,
- thyreomimetica, glucocorticosteroïden,
- fenothiazinederivaten, chloorpromazine,
- adrenaline en sympathicomimetica,
- nicotinezuur (hoge dosering) en nicotinezuurderivaten,
- laxantia (bij langdurig gebruik),
- fenytoïne, diazoxide,
- glucagon, barbituraten en rifampicine,
- acetazolamide.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 12

Zowel een versterking als een vermindering van het bloedglucoseverlagende effect is bij gebruik van clonidine, reserpine, betablokkers en H₂-antagonisten beschreven.

Betablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de beginsymptomen van hypoglykemie, welke wijzen op adrenerge contra-regulatie, maskeren.

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.

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 (hypoglykemie) van glimepiride (zie rubriek 5.3).

Dientengevolge dient glimepiride gedurende de gehele zwangerschap niet gebruikt te worden. Indien een patiënt die met glimepiride behandeld wordt, een zwangerschap overweegt of zwanger blijkt te zijn, dient zo spoedig mogelijk te worden overgegaan 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 hypoglykemie bij kinderen die borstvoeding krijgen, wordt het geven van borstvoeding afgeraden tijdens behandeling met glimepiride.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 hypoglykemie of een hyperglykemie of bijvoorbeeld door visusstoornis. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten dienen geadviseerd te worden om maatregelen te nemen ter voorkoming van een hypoglykemie tijdens het autorijden. Dit is met name belangrijk voor die patiënten met verminderde of

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 12

afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of die frequente episoden van hypoglykemie 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 werden gebaseerd op ervaringen met glimepiride en met andere sulfonylureum-derivaten.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende frequentie: 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: thrombocytopenie, 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 een aantal bloedplaatjes van minder dan $10.000/\mu\text{l}$, en trombocytopenische purpura

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische vasculitis, milde overgevoeligheidsreacties die zich kunnen 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 hypoglykemische 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 dosering (zie 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

Zeer zelden: misselijkheid, braken, diarree, drukgevoel of vol gevoel in de maag en buikpijn, welke zelden aanleiding zijn om de therapie te staken.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverfunctiestoornis (bijvoorbeeld met cholestase en geelzucht), hepatitis en leverfalen. Niet bekend: een verhoging van leverenzymen kan optreden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties kunnen in de huid optreden in de vorm van jeuk, huiduitslag, urticaria en fotosensibiliteit.

Onderzoeken

Zeer zelden: daling van het natriumgehalte in het bloed.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 12

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Na ingestie van een overdosering kan hypoglykemie 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 hypoglykemie zal in het algemeen gepaard gaan met neurologische verschijnselen als onrust, tremoren, visusstoornissen, coördinatiestoornissen, slaperigheid, coma en convulsies.

Behandeling

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door te laten braken en vervolgens water of limonade met geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) te laten drinken. Bij inname van grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd, met achterlating van geactiveerde kool en natriumsulfaat. Bij een (ernstige) overdosering is opname op een intensive care afdeling geïndiceerd. 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. Verder symptomatisch behandelen.

Pediatrische patiënten

Vooraf bij de behandeling van hypoglykemie 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 hyperglykemie en dient de bloedglucose zeer nauwkeurig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: orale bloedglucoseverlagende middelen: Sulfonamiden, ureum derivaten. ATC-code: A10B B12.

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

De werking van glimepiride berust vooral op de stimulatie van insuline-secretie door de bèta-cellen van de pancreas. Zoals bij de andere sulfonyleurea 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 sulfonyleureum-derivaten.

Insuline-secretie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 12

Zoals alle sulfonylurea, regelt ook glimepiride de insulinesecretie door interactie met het ATP-gevoelige kaliumkanaal in het bèta-celmembraan. Glimepiride sluit het kaliumkanaal af. Dit veroorzaakt depolarisatie van de bèta-cel en resulteert - door het opengaan van calciumkanalen - in het instromen van calcium in de cel. Uiteindelijk zorgt dit 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 sulfonylureum bindingsplaats.

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 celmembraan. 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 lichaams oefening, m.n. reductie van de insuline-afscheiding, 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 op voorhand. Bij diabetespatiënten kan met één dosis per dag een goede metabole controle verkregen worden gedurende 24 uur.

Hoewel de hydroxymetaboliet 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 alléén 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 ingesteld met de maximale dosering glimepiride, kan gelijktijdige insulinebehandeling geïnitieerd 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.

Speciale populaties

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 12

Pediatrische patiënten

Een actief-gecontroleerde klinische studie (glimepiride tot 8 mg per dag of metformine tot 2.000 mg per dag) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd in 285 kinderen (8-17 jaar oud) met type 2 diabetes.

Zowel glimepiride als metformine toonden een significante daling vanaf baseline in HbA1c (glimepiride -0,95 (standard error 0,41); metformine -1,39 (standard error 0,40)). Echter, glimepiride voldeed niet aan de criteria voor non-inferioriteit ten opzichte van metformine voor wat betreft de gemiddelde verandering vanaf baseline in HbA1c. Het verschil tussen de behandelingen was 0,44% in het voordeel van metformine. De bovengrens (1,05) van het 95% betrouwbaarheidsinterval lag niet beneden de non-inferioriteitsmarge van 0,3%.

Er zijn geen nieuwe veiligheidsaspecten aan het licht gekomen bij kinderen in vergelijking met volwassenen met type 2 diabetes mellitus na de behandeling met glimepiride. Er zijn geen lange termijn werkzaamheid- en veiligheidsgegevens beschikbaar in pediatrie 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 µg/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

Glimepiride heeft een zeer laag distributievolume (ongeveer 8,8 liter) dat bij benadering gelijk is aan de albumine distributieruimte, hoge proteïnebinding (> 99%) en een lage klaring (ongeveer 48 ml/min). In dieren wordt glimepiride in de melk uitgescheiden. Glimepiride passeert de placenta. Passage van de bloed-hersen barrière is laag.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde dominante serumhalfwaardetijd, 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 feces. 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 feces: de hydroxy-afgeleide en de carboxy-afgeleide. Na orale toediening van glimepiride waren de effectieve halfwaardetijden van deze metabolieten respectievelijk 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.

Speciale 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 creatinine-klaring, bestond er een tendens tot

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 12

verhoging van de glimepiride-kларing, 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

Een studie die de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagzaamheid van een 1 mg enkele dosis glimepiride na inname van voedsel in 30 pediatrie patiënten (4 kinderen van 10-12 jaar en 26 kinderen van 12-17 jaar) met type 2 diabetes onderzocht, toonde gemiddelde $AUC_{(0-last)}$, C_{max} en $t_{1/2}$ waarden, die vergelijkbaar zijn met waarden die al eerder in volwassenen zijn geobserveerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch 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 (hypoglykemie) van de stof. Deze bevinding is gebaseerd op studies naar conventionele veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis-toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit. In de laatste (die embryotoxiciteit, teratogeniciteit en toxiciteit tijdens de (embryonale) ontwikkeling omvat) werden de bijwerkingen als secundair beschouwd aan de hypoglykemische effecten die door de stof werden geïnduceerd bij de moeder en haar nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon K 29-32
Kleurstof Pigment Blend PB-23103:
- Lactosemonohydraat
- Geel en rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Glimepiride CF 6 mg, tabletten	DE/H/6448 RVG 105175	
6 mg glimepiride per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 12 van 12

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/ Aluminium blisterverpakking.
10, 20, 30, 50, 60, 90, 120 en 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105175

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

28 september 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 7: 23 juni 2023.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-04	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------