


<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> RVG 117719, 117720, 117721, 117722	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 1 van 13

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride Aurobindo 1 mg, tabletten  
Glimepiride Aurobindo 2 mg, tabletten  
Glimepiride Aurobindo 3 mg, tabletten  
Glimepiride Aurobindo 4 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glimepiride Aurobindo 1 mg  
Elke tablet bevat 1 mg glimepiride.  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 158,45 mg lactosemonohydraat.

Glimepiride Aurobindo 2 mg  
Elke tablet bevat 2 mg glimepiride.  
Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 157,50 mg lactosemonohydraat.

Glimepiride Aurobindo 3 mg  
Elke tablet bevat 3 mg glimepiride.  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 156,45 mg lactosemonohydraat.

Glimepiride Aurobindo 4 mg  
Elke tablet bevat 4 mg glimepiride.  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 155,35 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.  
De afmeting van een tablet is 10 mm x 5 mm.

### Glimepiride Aurobindo 1 mg, tabletten


Roze gekleurde, niet-omhulde, langwerpige tabletten met vlakke zijden. Aan beide zijden een breuklijn die de tablet in gelijke helften verdeelt, met de inscriptie "X " en " 76 " aan beide zijden van de breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant van de tablet. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

### Glimepiride Aurobindo 2 mg, tabletten

Wit tot gebroken wit gekleurde, niet-omhulde, langwerpige tabletten met vlakke zijden. Aan beide zijden een breuklijn die de tablet in gelijke helften verdeelt, met de inscriptie "Y " en " 32 " aan beide zijden van de breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant van de tablet. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

### Glimepiride Aurobindo 3 mg, tabletten

Lichtgeel gekleurde, niet-omhulde, langwerpige tabletten met vlakke zijden. Aan beide zijden een breuklijn die de tablet in gelijke helften verdeelt, met de inscriptie "Y " en " 33 " aan beide zijden van

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 2 van 13

de breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant van de tablet. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

#### Glimepiride Aurobindo 4 mg, tabletten

Lichtblauw tot blauw gekleurde, niet-omhulde, langwerpige tabletten met vlakke zijden. Aan beide zijden een breuklijn die de tablet in gelijke helften verdeelt, met de inscriptie "Y " en " 34 " aan beide zijden van de breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant van de tablet. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Glimepiride Aurobindo is geïndiceerd voor 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**

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.

#### Dosering

Dosering is afhankelijk van het resultaat van bloed- en urineglucosebepalingen.

De aanvangsdosering is 1 mg glimepiride per dag. Bij een goede instelling dient deze dosering als onderhoudsdosering te worden aangehouden.

Voor de verschillende doseringsschema's zijn geschikte sterkten beschikbaar.


Bij onbevredigende instelling dient de dosering te worden verhoogd, op geleide van de glykemische controle, stapsgewijs met een interval van ongeveer 1-2 weken tussen elke stap tot 2, 3 of 4 mg glimepiride per dag.

Een dosering van meer dan 4 mg glimepiride per dag leidt 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 dosering van metformine, kan gelijktijdige glimepiridetherapie worden gestart.

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

Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dosering Glimepiride Aurobindo, kan, indien noodzakelijk, gelijktijdige behandeling met insuline gestart worden. Bij een gelijkblijvende glimepiride dosering, wordt de insulinebehandeling met een lage dosering gestart en

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 3 van 13

omhoog getitreerd afhankelijk van het gewenste niveau van metabole controle. De combinatietherapie dient onder strikte medische begeleiding te worden gestart.

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

In de loop van de behandeling kan de behoefte aan glimepiride afnemen door verhoging van de gevoeligheid voor insuline. Om hypoglykemie te voorkomen, dient een tijdelijke verlaging van de dosering of staken van de behandeling te worden overwogen. Aanpassing van de dosering dient ook te worden overwogen bij gewichtsveranderingen 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 Aurobindo*

Een overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op Glimepiride Aurobindo is in het algemeen mogelijk. Bij de overschakeling op Glimepiride Aurobindo dient rekening te worden gehouden met de sterkte en de halfwaardetijd van het vorige geneesmiddel. Soms, vooral bij antidiabetica met een lange halfwaardetijd (bijv. chloorpropamide), is een uitsluiperperiode van enige dagen aan te bevelen om het risico op het optreden van hypoglykemische reacties door een additief effect te minimaliseren.

De aanbevolen begindosering is 1 mg glimepiride per dag. Naar gelang het effect kan de dosering glimepiride stapsgewijs worden verhoogd, zoals eerder aangegeven.

#### *Overschakeling van insuline op Glimepiride Aurobindo*

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

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen:*

Zie rubriek 4.3.

##### *Pediatrische patiënten:*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van glimepiride bij patiënten onder de 8 jaar. Voor kinderen van 8 tot 17 jaar zijn beperkte gegevens beschikbaar over glimepiride als monotherapie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

De beschikbare data over de veiligheid en werkzaamheid zijn onvoldoende bij pediatrische patiënten en daarom wordt dergelijk gebruik niet aanbevolen.


#### Wijze van toediening

Normaal gezien is een eenmaal daagse dosis van glimepiride voldoende. Aanbevolen is om deze dosis kort voor of tijdens een behoorlijk ontbijt in te nemen of als er dan niks wordt ingenomen - kort voor of tijdens de eerste hoofdmaaltijd. Als een dosis wordt vergeten, mag dit niet gecorrigeerd worden door het verhogen van de volgende dosis. De tabletten moeten worden ingeslikt, zonder te kauwen, met wat vloeistof.

### **4.3 Contra-indicaties**

In de volgende gevallen mag glimepiride niet worden toegepast:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere sulfonylureumderivaten, sulfonamiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- Diabetes mellitus type I

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 4 van 13

- coma diabeticum,
- keto-acidose,
- ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen is overschakeling op insuline noodzakelijk.

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

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

Bij onregelmatige voeding of het overslaan van een maaltijd, kan de behandeling met Glimepiride Aurobindo leiden tot hypoglykemie.

Mogelijke verschijnselen van hypoglykemie zijn onder andere: hoofdpijn, hevige honger, misselijkheid, braken, vermoeidheid, slaperigheid, slaapstoornissen, rusteloosheid, agressiviteit, verminderde concentratie, alertheid en reactievermogen, depressie, verwardheid, spraak- en visusafwijkingen, afasie, tremor, parese, gevoelsstoornissen, duizeligheid, hulpeloosheid, verlies van zelfbeheersing, delirium, cerebrale convulsies, somnolentie en verlies van bewustzijn tot en met coma, oppervlakkige ademhaling en bradycardie. Bovendien kunnen zich symptomen van adrenerge contra-regulatie voordoen zoals zweten, 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 worden opgeheven door de onmiddellijke inname van koolhydraten (suiker). Kunstmatige zoetstoffen hebben geen effect.

Van andere sulfonylureumderivaten is bekend dat hypoglykemie terug kan komen, ondanks maatregelen die in eerste instantie succes hadden.


Ernstige of langdurende hypoglykemie, alleen tijdelijk onder controle met de gewone hoeveelheid koolhydraten, vereist onmiddellijke medische behandeling en sommige gevallen ziekenhuisopname.

Factoren die het ontstaan van hypoglykemie bevorderen zijn:

- onwil of onmogelijkheid (vooral bij oudere patiënten) om de behandeling correct op te volgen,
- ondervoeding, het onregelmatig nemen of overslaan van maaltijden of perioden van vasten,
- veranderingen van het dieet
- als de inname van koolhydraten niet in evenwicht is met de lichamelijke inspanning;
- gebruik van alcohol, vooral in combinatie met het overslaan van maaltijden;
- verminderde werking van de nieren,
- ernstig verminderde leverfunctie,
- overdosering van Glimepiride Aurobindo,
- bepaalde ongecompenseerde ontregelingen van het endocriene systeem, die het koolhydraatmetabolisme of de contra-regulatie van hypoglykemie beïnvloeden (bijv. bepaalde aandoeningen van de schildklier, de voorkwab van de hypofyse of een adrenocorticale insufficiëntie),
- gelijktijdige toediening van sommige andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

De behandeling met Glimepiride Aurobindo vereist een regelmatige controle van de glucosespiegels in bloed en urine. Daarnaast wordt controle van het gehalte geglycosyleerd hemoglobine aanbevolen.

Regelmatige hepatische en hematologische controle (vooral van leukocyten en trombocyten) zijn vereist tijdens behandeling met Glimepiride Aurobindo.

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 5 van 13

In stresssituaties (bijv. ongelukken, acute operaties, infecties met koorts enz.) kan het tijdelijk overschakelen op insuline noodzakelijk zijn.

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

Behandeling van patiënten met G6PD-deficientie met sulfonylureumderivaten kan leiden tot hemolytische anemie. Omdat glimepiride tot de chemische klasse van de sulfonylureumderivaten behoort, 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 Aurobindo bevat lactosemonohydraat.

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

Glimepiride Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel 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**

Als glimepiride gelijktijdig wordt gebruikt met bepaalde andere geneesmiddelen kunnen zowel ongewenste toe- als afnames in hypoglykemische werking van glimepiride optreden. Daarom 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 gelijktijdig gebruik van CYP 2C9-induceerders (zoals rifampicine) of remmers (zoals fluconazol).

De resultaten van een in de literatuur beschreven *in vivo* interactiestudie laten zien dat fluconazol, één van de meest sterke CYP2C9-remmers, de AUC van glimepiride ongeveer verdubbeld.

Gebaseerd op de ervaring met glimepiride en met andere sulfonylureumpreparaten dienen de volgende interacties te worden vermeld.

Versterking van het bloedglucoseverlagende effect en dus in sommige gevallen hypoglykemie kan optreden als één van de volgende geneesmiddelen wordt gebruikt, bijvoorbeeld:

- fenylobutazon, azapropazon en oxyfenbutazon
- insuline en orale antidiabetica, zoals metformine
- salicylaten en p-aminosalicylzuur
- anabole steroïden en mannelijke geslachtshormonen
- chlooramfenicol, bepaalde langwerkende sulfonamiden, tetracyclines, quinolone antibiotica en claritromycine
- cumarine anticoagulantia
- fenfluramine
- disopyramide,
- fibraten
- ACE-remmers

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr.2403      Pag. 6 van 13

- fluoxetine, MAO-remmers
- allopurinol, probenecide, sulfapyrazone
- sympathicolytica
- cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamides
- miconazol, fluconazol
- pentoxifylline (hoge dosering parenteraal)
- tritoqualine

Vermindering van het bloedglucoseverlagende effect en dus verhoogde bloedglucosespiegels kunnen optreden als één van de volgende geneesmiddelen wordt gebruikt, bijvoorbeeld:

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

H<sub>2</sub>-antagonisten, bètablokkers, clonidine en reserpine kunnen leiden tot versterking of vermindering van het bloedglucoseverlagende effect.

Onder invloed van sympatholytica zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de symptomen van adrenerge contra-regulatie bij hypoglykemie verminderd of afwezig zijn.

Alcoholgebruik kan de hypoglykemische werking van glimepiride onvoorspelbaar versterken of verzwakken.

Glimepiride kan het effect van cumarinederivaten versterken of verminderen.

Colesevelam bindt aan glimepiride en vermindert de glimepiride absorptie uit het maagdarmkanaal. Er werd geen interactie waargenomen wanneer glimepiride in ieder geval 4 uur voor het gebruik van colesevelam werd ingenomen. Glimepiride dient daarom ten minste 4 uur voor colesevelam te worden toegediend.

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

##### Zwangerschap


##### *Risico gerelateerd aan diabetes*

Abnormale bloedglucosewaarden tijdens de zwangerschap zijn in verband gebracht met een hogere incidentie van congenitale afwijkingen en perinatale mortaliteit. De bloedglucosewaarden moeten nauwkeurig gemonitord worden om dit teratogene risico te vermijden. Het gebruik van insuline is in deze omstandigheden noodzakelijk. Patiënten die een zwangerschap overwegen, dienen hun arts hierover in te lichten.

##### *Risico gerelateerd aan glimepiride*

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van glimepiride bij zwangere vrouwen.

Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond die waarschijnlijk gerelateerd was aan de farmacologische werking (hypoglykemie) van glimepiride (zie rubriek 5.3).

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> RVG 117719, 117720, 117721, 117722	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 7 van 13

Glimepiride dient daarom tijdens de gehele zwangerschap niet te worden gebruikt.

In geval van behandeling met glimepiride, als een patiënte zwanger wil worden of ontdekt dat ze zwanger is, dient de behandeling zo snel mogelijk te worden omgezet naar behandeling met insuline.

#### Borstvoeding

De uitscheiding in moedermelk is onbekend. Glimepiride wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Aangezien andere sulfonylureumderivaten in moedermelk worden uitgescheiden en omdat er een risico is op hypoglykemie bij baby's die borstvoeding krijgen, wordt afgeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met glimepiride.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen beschikbare gegevens wat betreft vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek bekend naar het effect op de rijvaardigheid en het bedienen van machines.


Het concentratie- en reactievermogen van de patiënt kan verminderd zijn door hypoglykemie of hyperglykemie of bijvoorbeeld door een visusstoornis. Dit kan gevaar opleveren in 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 om hypoglykemie tijdens het autorijden te voorkomen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of met frequente episoden van hypoglykemie. In deze omstandigheden dient te worden overwogen of het raadzaam is om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn gebaseerd op ervaringen met glimepiride en andere sulfonylureumderivaten, en zijn hieronder vermeld per orgaanklasse en in volgorde van afnemend voorkomen (zeer vaak:  $\geq 1/10$ ; vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ; soms  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ; zelden:  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ , zeer zelden:  $< 1/10.000$ , niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald))

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytose, erythrocytopenie, hemolytische anemie en pancytopenie <sup>1</sup>
	Niet bekend	Ernstige trombocytopenie met bloedplaatjestelling minder dan 10.000/ $\mu$ l en trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Leukocytoclastische vasculitis: lichte overgevoelighedsreacties, die zich kunnen ontwikkelen tot ernstige overgevoelighedsreacties met dyspnoe, daling van de bloeddruk en soms shock.
	Niet bekend	Kruisovergevoeligheid met sulfonylureumderivaten, sulfonamiden of verwante stoffen is mogelijk

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 8 van 13

Voedings- en stofwisselingsaandoeningen	Zelden	Hypoglykemie <sup>2</sup>
Oogaandoeningen	Niet bekend	visusstoornissen <sup>3</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid, braken, diarree, opgezette buik, buikklachten en buikpijn <sup>4</sup> .
	Zelden	Dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Abnormale leverfunctie (bijv. met cholestase en geelzucht), hepatitis, leverfalen
	Niet bekend	Verhoging van leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties van de huid kunnen optreden zoals jeuk, huiduitslag, urticaria en overgevoeligheid voor licht.
	Zelden	Alopecia
Onderzoeken	Zeer zelden	Afname van het natriumgehalte in het bloed
	Zelden	Gewichtstoename

- 1) Deze bijwerkingen zijn meestal reversibel na het staken van de medicatie.
- 2) Deze hypoglykemische reacties treden meestal onmiddellijk op, kunnen ernstig zijn en zijn niet altijd makkelijk te corrigeren. Het optreden van dergelijke reacties hangt, zoals met andere therapieën tegen hypoglykemie, af van individuele factoren zoals voedingsgewoonten en dosering (zie verder onder rubriek 4.4).
- 3) Deze verstoringen zijn van voorbijgaande aard en zij treden vooral bij aanvang van de behandeling op als gevolg van veranderingen in het bloedglucoseniveau.
- 4) Deze bijwerkingen leiden zelden tot beëindiging van de behandeling.

#### 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 inname van een overdosering kan hypoglykemie optreden, welke 12 tot 72 uur kan aanhouden en kan terugkeren na initieel herstel. De verschijnselen kunnen later dan 24 uur na inname optreden. Over het algemeen is observatie in een ziekenhuis daarom aan te bevelen. Misselijkheid, braken en epigastrische pijn kunnen optreden. De hypoglykemie kan over het algemeen gepaard gaan met neurologische verschijnselen als onrust, tremor, visusstoornissen, coördinatieproblemen, slaperigheid, coma en convulsies.

### Behandeling

De behandeling bestaat voornamelijk uit het voorkomen van absorptie door het induceren van braken en daarna water of limonade met geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) te drinken. Als grote hoeveelheden zijn ingenomen, is maagspoelen geïndiceerd, gevolgd door geactiveerde kool en natriumsulfaat. Bij een (ernstige) overdosering is opname op een intensive care



<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 9 van 13

afdeling van een ziekenhuis geïndiceerd. Begin zo snel mogelijk 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 het bloedglucose. Vervolgbehandeling dient symptomatisch te zijn.

Vooraf bij de behandeling van hypoglykemie door het per ongeluk innemen van Glimepiride Aurobindo door peuters en jonge kinderen, dient de dosering van de glucose zorgvuldig te worden gecontroleerd om de mogelijkheid op het ontstaan van een gevaarlijke hyperglykemie te voorkomen. Het bloedglucose dient nauwkeurig te worden gecontroleerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende middelen, exclusief insulines: sulfonamiden, ureumderivaten, ATC Code: A10B B12.

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

Glimepiride werkt vooral door stimulatie van de insulineafgifte door de bètacellen van de pancreas.

Zoals bij de andere sulfonylureumderivaten is dit effect gebaseerd op een verhoogde gevoeligheid van de bètacellen van de pancreas voor de fysiologische glucosestimulans. Daarnaast heeft glimepiride een uitgesproken extra-pancreatisch effect, dat ook wordt verondersteld voor andere sulfonylureumderivaten.

#### Insuline-afgifte

Sulfonylureumderivaten reguleren de insuline secretie door het sluiten van de ATP-gevoelige kaliumkanalen in de bètacelmembraan. Het sluiten van het kaliumkanaal induceert depolarisatie van de betacellen en resulteert – door opening van calciumkanalen – in een verhoogde influx van calcium in de cel. Dit leidt tot insuline afgifte door exocytose.


Glimepiride bindt met een hoge uitwisselingssnelheid aan een membraaneiwit van de bètaceel, dat geassocieerd wordt met het ATP-gevoelige kaliumkanaal, maar dat verschilt van de gebruikelijke sulfonylureumbindingsplaats.

#### Extra-pancreatische activiteit

De extra-pancreatische effecten zijn bijvoorbeeld een verbetering in de gevoeligheid van het perifere weefsel 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 is de snelheidsbepalende stap in het verbruik van glucose. Glimepiride verhoogt het aantal actieve glucose-transportmoleculen in de plasmamembranen van de spier- en vetcellen zeer snel, dat leidt tot stimulering van de glucose-opname.

Glimepiride verhoogt de activiteit van het glycosyl-fosfatidylinositol-specifieke fosfolipase C, dat mogelijk gecorreleerd is aan de geneesmiddelgeïnduceerde lipogenese en glycogenese in geïsoleerde spier- en vetcellen.

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 10 van 13

Glimepiride remt de productie van glucose in de lever door verhoging van de intracellulaire concentratie fructose-2, 6-bisfosfaat, dat de gluconeogenese remt.

#### Algemeen

Bij gezonde personen is de minimale effectieve orale dosering ongeveer 0,6 mg. Het effect van glimepiride is dosis-afhankelijk en reproduceerbaar. De fysiologische respons op acute lichaamsbeweging, reductie van de insulinesecretie, blijft aanwezig met glimepiride.

Er was geen significant verschil in effect tussen wanneer het geneesmiddel 30 minuten of direct voor een maaltijd werd gegeven. Bij diabetespatiënten kan met één dosering per dag een goede metabole controle gedurende 24 uur worden bereikt.

Hoewel de hydroxymetaboliët van glimepiride een kleine, maar significante vermindering van het 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 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 gestart worden. In twee studies werd met de combinatie dezelfde verbetering van metabole controle behaald als met insuline alleen; een lagere gemiddelde dosering insuline was echter nodig bij combinatietherapie.

#### Speciale populaties

##### Pediatrische patiënten

Een actief-gecontroleerd klinisch onderzoek (glimepiride tot 8 mg dagelijks of metformine tot 2.000 mg dagelijks) gedurende 24 weken werd uitgevoerd bij 285 kinderen (in de leeftijd van 8-17 jaar) met type 2 diabetes.


Glimepiride en metformine vertoonden beide een significante daling van de uitgangswaarde van HbA1c (glimepiride -0,95 (se 0,41); metformine -1,39 (se 0,40)). Echter, glimepiride bereikte niet de criteria van non-inferioriteit aan metformine in de gemiddelde verandering van HbA1c. Het verschil tussen de behandelingen was 0,44% ten gunste van metformine. De bovengrens (1,05) van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil was niet beneden de 0,3% non-inferioriteitsmarge.

Na een glimepiridebehandeling zijn er geen nieuwe veiligheidsproblemen geconstateerd bij kinderen in vergelijking met volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus. Er zijn geen lange termijn gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar bij pediatrische patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van glimepiride na orale toediening is volledig. Inname van voedsel heeft geen relevante invloed op de absorptie, slechts de absorptiesnelheid is licht verlaagd. Maximale serumconcentraties (C<sub>max</sub>) worden ongeveer 2,5 uur na orale inname bereikt (gemiddeld 0,3 µg/ml bij

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 11 van 13

herhaalde dosering van 4 mg per dag) en er is een lineair verband tussen de dosering en zowel de  $C_{max}$  als AUC (area under the time/concentration curve).

#### Distributie

Glimepiride heeft een zeer laag verdelingsvolume (ongeveer 8,8 liter) dat bij benadering gelijk is aan de albumineverdelingsruimte, hoge eiwitbinding (> 99%) en een lage klaring (ongeveer 48 ml/min).

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

#### Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde dominante serumhalfwaardetijd, die van belang is voor de serumconcentraties bij condities van herhaald doseren, is 5 tot 8 uur. Na hoge doseringen werden iets langere halfwaardetijden gevonden.

Na één dosering van radioactief gelabeld glimepiride, werd 58% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 35% in de faeces. Geen onveranderde stof werd in de urine gevonden. Twee metabolieten - hoogstwaarschijnlijk het resultaat van het levermetabolisme (voornamelijk via CYP2C9) - werden aangetroffen, zowel in urine als in faeces: de hydroxy-afgeleide en de carboxy-afgeleide. Na orale toediening van glimepiride waren de terminale halfwaardetijden van deze metabolieten respectievelijk 3 tot 6 en 5 tot 6 uur.

Vergelijking van een enkele en een herhaaldelijke eenmaal daagse dosering, vertoonde geen significante verschillen in farmacokinetiek en de intra-individuele variatie was zeer laag. Er was geen relevante accumulatie.

#### Speciale populaties

De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen, en ook bij jongeren en ouderen (boven de 65 jaar). Bij patiënten met een lage creatinineklaring, bestond er een tendens tot verhoging van de glimepirideklaring en tot verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogstwaarschijnlijk door een snellere eliminatie vanwege een lagere eiwitbinding. De renale eliminatie van de twee metabolieten was verminderd. Bij dergelijke patiënten bestaat er over het algemeen geen extra risico voor accumulatie.


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

#### Pediatrische patiënten

Een onderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige dosering van 1 mg glimepiride na inname van voedsel bij 30 pediatrie patiënten met type 2 diabetes (4 kinderen in de leeftijd van 10-12 jaar en 26 kinderen in de leeftijd van 12-17 jaar) toonde een gemiddelde  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  en  $t_{1/2}$  vergelijkbaar met dat wat eerder waargenomen is bij volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De waargenomen preklinische effecten werden waargenomen na blootstellingen die beduidend hoger liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden, of werden veroorzaakt door de farmacodynamische werking (hypoglykemie) van de stof. Deze bevinding is gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Bij de laatste (die embryotoxiciteit, teratogeniteit en ontwikkelingstoxiciteit

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 12 van 13

omvat) werden de bijwerkingen die werden waargenomen beschouwd als secundair 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  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat  
Povidon (K-25)  
Magnesiumstearaat

#### Kleurstoffen:

1 mg tabletten:  
Rood ijzeroxide (E172)

3 mg tabletten:  
Geel ijzeroxide (E172)

4 mg tabletten:  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC / PE / PVDC / aluminium blisterverpakking: 15, 30, 50, 60, 90 en 120 tabletten  
HDPE fles met polypropyleen sluiting: 500 tabletten


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

<b>Glimepiride Aurobindo 1, 2, 3, 4 mg, tabletten</b> <b>RVG 117719, 117720, 117721, 117722</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr.2403      Pag. 13 van 13

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

Glimepiride Aurobindo 1 mg, tabletten RVG 117719  
Glimepiride Aurobindo 2 mg, tabletten RVG 117720  
Glimepiride Aurobindo 3 mg, tabletten RVG 117721  
Glimepiride Aurobindo 4 mg, tabletten RVG 117722

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2016.

Datum van laatste verlenging: 27 juli 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 2 april 2024