

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride Sandoz 6 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

6 mg tablet: Elke tablet bevat 6 mg glimepiride.

Hulpstof met bekend effect: elke 6 mg tablet bevat 260,3 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Als een lagere tabletsterkte beschikbaar is, dient deze gebruikt te worden.

Glimepiride Sandoz 6 mg, tabletten:

Witte of bijna witte, platte, langwerpige tablet met een breukstreep en de inscriptie G6 gescheiden door de breukstreep aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glimepiride Sandoz is geïndiceerd 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 orale toediening.

Er zijn aangepaste sterktes beschikbaar voor de verschillende doseringsregimes.

De basis van iedere succesvolle behandeling van diabetes berust op een juist dieet, regelmatige lichamelijke activiteit en tevens regelmatig onderzoek van bloed en urine. Het niet nakomen van de dieetvoorschriften, kan noch door tabletten noch door insuline worden gecompenseerd.

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

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

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

Een dagdosis van 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. De combinatietherapie dient onder strikte medische begeleiding te worden geïnitieerd.

Bij patiënten die niet voldoende zijn in te stellen met de maximale dagdosering Glimepiride Sandoz, kan eventueel 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 enkele eenmaal daagse dosering voldoende. De dosering dient kort voor 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 dosis van 1 mg glimepiride per dag 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 Sandoz afnemen ten gevolge van verhoging van de gevoeligheid voor insuline. Een tijdelijke 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.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een lagere sterkte dan 6 mg beschikbaar.

Overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op Glimepiride Sandoz:

Een overschakeling van andere orale bloedglucoseverlagende middelen op Glimepiride Sandoz 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 (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 boven aangegeven.

Overschakeling van insuline op Glimepiride Sandoz:

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

Speciale populaties:

Nier- en leverfunctiestoornissen

Zie rubriek 4.3.

Pediatrie patiënten:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van glimepiride bij 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:

De tabletten dienen zonder te kauwen met wat vloeistof te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Glimepiride is gecontraïndiceerd in patiënten met de volgende condities:

- overgevoeligheid voor glimepiride, andere sulfonylureum-derivaten of sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- diabetes mellitus type 1
- 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 Sandoz dient steeds kort voor of tijdens een maaltijd te worden ingenomen.

Bij onregelmatige voeding, in het bijzonder het overslaan van de maaltijd, kan de behandeling met Glimepiride Sandoz leiden tot hypoglykemie.

De mogelijke verschijnselen van hypoglykemie 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 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 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.

Een ernstige of langdurende hypoglykemie, slechts 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;
- veranderingen in 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 leverdysfunctie;
- overdoseren van glimepiride;
- bepaalde ontregelingen van het endocriene systeem, dat het koolhydraatmetabolisme of de contra-regulatie 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 Sandoz 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 Sandoz zijn verder periodieke controles van het bloedbeeld (vooral leukocyten- en trombocytentelling) en van de leverfunctie vereist.

Belastende situaties (bijv. 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 Sandoz bij patiënten met ernstige 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 leiden tot hemolytische anemie. Omdat glimepiride tot de chemische klasse van de sulfonylureum-derivaten hoort, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gebruik door patiënten met G6PD-deficiëntie en dient een ander bloedglucose verlagend middel welke niet tot deze klasse behoort overwogen te worden.

Glimepiride Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium 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 Sandoz 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 beïnvloed wordt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het CYP2C9 stimuleren (bv. rifampicine) of inhiberen (bv. fluconazol).

Resultaten van een *in-vivo* interactie studie die gerapporteerd zijn in de literatuur, tonen aan dat de glimepiride AUC ongeveer verdubbeld wordt door fluconazol, een van de meest potente CYP2C9 inhibitoren.

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 gebruik van een van de onderstaande geneesmiddelen bijv.:

- fenylbutazon, azapropazone, 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,
- sympatholytica,
- cyclo-, tro- en ifosfamide,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifylline (hoge doseringen, parenteraal),
- tritoqualine.

Een vermindering van de bloedglucoseverlagende werking en dus verhoogde bloedglucosespiegels kunnen optreden bij gebruik van een van de volgende geneesmiddelen:

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

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

Bij gebruik van sympatholytica zoals beta-blokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de symptomen van adrenerge contra-regulatie op hypoglykemie gemaskeerd of afwezig zijn.

Bij 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 maag-darmkanaal. 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 gerelateerd aan diabetes

Abnormale bloedsuikerspiegels tijdens de zwangerschap zijn geassocieerd met een hogere incidentie van aangeboren afwijkingen en perinatale sterfte. Daarom moet de bloedsuikerspiegel zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de zwangerschap om teratogene risico's te voorkomen. Het gebruik van insuline is vereist onder deze omstandigheden. Patiënten die zwangerschap overwegen dienen hun arts te informeren.

Risico's gerelateerd aan glimepiride

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van glimepiride bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond, die waarschijnlijk gerelateerd was aan de farmacologische werking (hypoglykemie) van glimepiride (zie rubriek 5.3).

Daarom dient glimepiride tijdens de gehele zwangerschap niet gebruikt te worden. Als de patiënt zwanger wil worden of als een zwangerschap ontdekt wordt tijdens de behandeling met glimepiride, moet de behandeling zo snel mogelijk overgeschakeld worden naar insuline.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glimepiride overgaat in de moedermelk. Glimepiride gaat over in rattenmelk. Aangezien andere sulfonylureumderivaten worden uitgescheiden in de moedermelk en omdat er een risico op hypoglykemie is bij zuigelingen, wordt borstvoeding ontraden 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 verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het concentratie en reactie-vermogen van de patiënt kan verminderd zijn door een hypoglykemie of bijvoorbeeld door visusstoornissen. 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 voorzorgsmaatregelen te nemen teneinde hypoglycemie tijdens het rijden te voorkomen.

Dit is met name belangrijk bij patiënten die geen of een verminderde gewaarwording hebben van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of diegene die regelmatige periodes van hypoglykemie hebben. Men moet in overweging nemen of het in deze omstandigheden wel aan te bevelen is om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen vanuit klinische onderzoeken, gebaseerd op ervaringen met glimepiride en met andere sulfonylureum-derivaten, zijn hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

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/ μ l, en trombocytopenische purpura.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Niet bekend: kruisovergevoelighed 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

Zelden: dysgeusie

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

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: een verhoging van leverenzymen kan optreden.

Zeer zelden: leverfunctiestoornis (b.v. met cholestase en geelzucht), hepatitis en leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Zelden: alopecia

Onderzoeken

Zeer zelden: daling van het natriumgehalte in het bloed.

Zelden: gewichtstoename

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.

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, coördinatioestoornissen, 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 natrium-sulfaat (laxans) te laten drinken. Bij inname van grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd, gevolgd door 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 gecontroleerd 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: bloedglucoseverlagende middelen, exclusief insulines: Sulfonylurea.
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 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 derivaten reguleren de insuline-secretie door het sluiten van het ATP-gevoelige kaliumkanaal in het bèta-celmembraan. Het sluiten van het kaliumkanaal veroorzaakt depolarisatie van de beta-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 uitwisselingsnelheid aan een membraan eiwit 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 bijvoorbeeld uit een toename van de gevoeligheid van 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 transport-eiwitten 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 glycosylphosphatidylinositol-specifieke phospholipase 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, reductie van de insuline-afgifte, blijft aanwezig tijdens het gebruik van glimepiride.

Er was geen belangrijk verschil qua effect tussen inname van het middel onmiddellijk voor een maaltijd of 30 minuten op voorhand. Bij diabetes-patiënten 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

In één studie is een verbetering van de metabole controle vastgesteld, door een gelijktijdige behandeling met Glimepiride in vergelijking met Metformine alleen, dit bij patiënten die niet voldoende onder controle waren door de maximale dosering van Metformine.

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

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-inferioriteits marge 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 pediatrische 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}) werden 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 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). Bij dieren wordt glimepiride uitgescheiden in de melk. Glimepiride kan naar verwachting de placenta passeren. De passage van de bloed-hersenbarrière 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 een enkelvoudige dosis 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 - 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 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 accumulatie van het geneesmiddel.

Speciale populaties

De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen, en eveneens bij jongeren en ouderen (boven de 65 jaar). Bij patiënten met een lage kreatinine-klaring, bestond er een tendens tot verhoging van de glimepiride-klaring, en tot verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogst-waarschijnlijk 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 personen.

Pediatrische patiënten

Een studie, die de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagzaamheid van een 1 mg enkele dosis glimepiride na inname van voedsel in 30 pediatrische 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 werden enkel gezien bij blootstelling die de maximale humane blootstelling zodanig overschrijdt, dat het weinig relevant is voor klinisch gebruik, of werden veroorzaakt door het farmacodynamisch effect (hypoglykemie) van de stof. Deze bevindingen zijn gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductietoxiciteit. Bij de laatste (die embryotoxiciteit, teratogeniciteit en ontwikkelingstoxiciteit omvat) werden de waargenomen 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

Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Povidone K25
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking Al/PVC: 3 jaar
HDPE tablettencontainer met verzegelde dop: 30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking Al/PVC:
Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

HDPE tablettencontainer met verzegelde dop:
Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 60, 90, 100, 112, 120, 180, 196 en 200 tabletten.

HDPE tablettencontainer met verzegelde dop
Verpakkingsgrootten: 20, 30, 90, 100 en 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 32773 Glimepiride Sandoz 6 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2005
Datum van laatste verlenging: 22 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024