

Module 1.3	Product Information	Version: 2010
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2018-04

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolbutamide Apotex 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tolbutamide Apotex 500 mg tabletten bevatten per tablet 500 mg tolbutamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde tabletten met een diameter van 13 mm, met aan de ene zijde een breukstreep en aan de andere zijde voorzien van de inscriptie "TOLBUTAMIDE".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus, indien met een dieet alléén onvoldoende resultaat wordt verkregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanvangsdosering is 500 mg kort vóór of tijdens het ontbijt.

Deze begintdosis moet gedurende enige dagen aangehouden worden. Bij een goede instelling wordt deze dosis als onderhoudsdosis aangehouden. Bij onbevredigende instelling geschiedt de verhoging van de dosis op geleide van de stofwisselingstoestand, tragsgewijs met 500 mg met intervallen van 8 dagen tot maximaal 2000 mg per dag.

Wijze van toediening

Dagdoses tot 1000 mg tolbutamide kunnen doorgaans in éénmaal, 's morgens kort vóór of tijdens het ontbijt, worden ingenomen. Het eventueel overige gedeelte van de dagdosis moet dan kort vóór of tijdens de avondmaaltijd worden genomen.

De tabletten kunnen het beste ingenomen worden met een ruime hoeveelheid water.

4.3 Contra-indicaties

In de volgende gevallen mag tolbutamide niet worden ingenomen:

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel en verwante stoffen (sulfonamiden, thiazidediuretica) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- diabetes mellitus type I (insuline-afhankelijke of juveniele diabetes)

Module 1.3	Product Information	Version: 2010
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2018-04

- keto-acidose en hyperosmolaire ontregeling
- ernstige lever- of nierfunctiestoornissen
- coma diabeticum

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vooraf bij ongewone lichamelijke belasting of bij onregelmatige voeding kunnen na inname van sulfonylureumderivaten ernstige hypoglykemieën ontstaan. De verschijnselen hiervan zijn: hoofdpijn, prikkelbaarheid, onrust, transpireren en daling van het bewustzijn. Risicofactoren voor het optreden van hypoglykemieën zijn verder: hoge leeftijd, nier- of leverfunctiestoornis, gelijktijdig gebruik van andere medicamenten (zie ook onder interacties). De verschijnselen van een hypoglykemie worden bijna altijd snel door koolhydraten (suiker) opgeheven.

Met alcohol kunnen ook disulfiram-achtige reacties optreden. In situaties van stress (koorts, operaties, infecties) kan overschakeling op insuline noodzakelijk zijn.

Bij omschakeling van het ene naar het andere sulfonylureumderivaat, van insuline naar een sulfonylureumderivaat of vice versa, is het van belang de glucose spiegel regelmatig te controleren tot de patiënt opnieuw is ingesteld.

Tolbutamide Apotex bevat natrium

Dit middel 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

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen kan de werking van tolbutamide versterken of verminderen.

Hypoglykemische reacties als gevolg van de versterking van tolbutamide kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van insuline, fibraten (clofibrat), bepaalde langwerkende sulfonamiden, prostaglandinesynthetaseremmers zoals fenylbutazon, oxyfenbutazon, azapropazon en acetylsalicylzuur, cumarine-anticoagulantia, allopurinol, probenecide, beta-receptor blokkerende sympathicolytica (vermoedelijk alleen de niet-selectieve), MAO-remmers, alcohol, orale antidiabetica, ACE remmers, chlooramfenicol, fluoxetine, fenfluramine, anabole steroïden, mannelijke hormonen, salicylaten, p-aminosalicylzuur, tetracyclinen, cimetidine, miconazol, co-trimoxazol, cyclo-, tro-, en ifosfamiden en chinolonen.

Vermindering van de werking kan optreden bij gelijktijdig gebruik van: glucocorticosteroiden, oestrogenen en progestagenen, (thiazide)diuretica, thyreomimetica, chloorpromazine, sympathicomimetica, alcohol, gestagenen, saluretica, laxantia (bij langdurig gebruik), nicotinezuur (bij hoge doseringen), nicotinezuurderivaten, fenothiazinederivaten, glucagon, rifampicine, fenytoïne. Tolbutamide verlaagt de eliminatie van cumarinederivaten.

Het percentage niet aan plasma-eiwitten gebonden fenytoïne wordt door tolbutamide vergroot.

Van een aantal middelen is zowel een versterking als een vermindering van het bloedglucoseverlagende effect beschreven: bètablokkers, clonidine, reserpine en H₂-antagonisten. Bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de beginsymptomen van hypoglykemie (adrenerge contraregulatie) maskeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tolbutamide is ongeschikt voor de behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap. Diabetes mellitus, ongeacht welk type, dient tijdens de zwangerschap te worden behandeld met insuline.

Module 1.3	Product Information	Version: 2010
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2018-04

Tolbutamide is in dierproeven teratogeen gebleken. Over het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de schadelijkheid te beoordelen. Na gebruik tijdens de zwangerschap kan bij de neonat een 4-10 dagen aanhoudende hypoglykemie optreden.

Borstvoeding

Tolbutamide gaat over in de moedermelk. Tijdens een behandeling met tolbutamide dient geen borstvoeding te worden gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Voordat een optimale stabilisering bereikt is, kunnen de reacties van de patiënt zodanig veranderen, dat het vermogen om actief aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen afneemt.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband houden met de behandeling worden hieronder per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie vermeld. Frequenties worden gedefinieerd als:

ZeervaaK ($\geq 1/10$)

VaaK ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeervzelden ($\leq 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Agranulocytose, trombocytopenie

Niet bekend: Reversibele afwijkingen in het bloedbeeld (leukopenie).

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Maagdarmstoornissen (misselijkheid, braken, diarree of obstipatie).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Allergische huidreacties zoals fotosensibiliteit.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Cholestatische icterus

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

Module 1.3	Product Information	Version: 2010
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2018-04

Na ingestie van een overdosering treedt hypoglykemie op, 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, coma en convulsies. 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 grote hoeveelheden is maagspoeling 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 toediening van een 10% oplossing als infuus onder strenge controle van de bloedsuikers. Verder symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sulfonylureumderivaten, ATC-code: A10BB03.

Sulfonylureumderivaten verlagen de bloedglucoseconcentratie bij niet van insuline afhankelijke diabetes mellitus. Zij stimuleren de afgifte van insuline door de gevoeligheid van de bètacellen in de pancreas voor glucose te verhogen. De synthese van insuline wordt niet gestimuleerd. Het effect houdt 6-12 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tolbutamide wordt na orale toediening vrijwel volledig geabsorbeerd. Na orale toediening is binnen 1 uur een plasmaspiegel aantoonbaar, terwijl de maximale plasmaspiegel na 3-5 uur wordt bereikt. De biobeschikbaarheid bedraagt ruim 90%. De eiwitbinding bedraagt ruim 95%.

Tolbutamide passeert de bloedhersenbarrière en is aantoonbaar in de moedermelk. Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg.h. In de lever wordt tolbutamide gemetaboliseerd in hydroxy- carboxytolbutamide en via de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 8 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- povidon K90
- maïszetmeel
- natriumzetmeelglycolaat
- magnesiumstearaat
- talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Module 1.3	Product Information	Version: 2010
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2018-04

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tolbutamide Apotex tabletten worden verpakt in HDPE fles à 500 of 1000 tabletten en in Al/PVC doordrukstripverpakking à 30, 90, 250 en 500 tabletten en in Al/PVC Eenheid-Aflevering-Verpakking (EAV) à 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:
RVG 55003 Tolbutamide Apotex 500 mg, tabletten

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 1992.
Datum van verlenging van de vergunning: 9 december 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 30 november 2020.