1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolbutamide CF 500 mg, tabletten
Tolbutamide CF 1 g, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tolbutamide CF 500 mg en Tolbutamide CF 1 g bevatten 500 mg respectievelijk 1 g tolbutamide per tablet.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Tolbutamide CF 500 mg zijn witte, ronde tabletten (diameter 13 mm, dikte 4 mm) met aan de ene zijde een breukstreep en aan de andere zijde de inscriptie “Tolbutamide 500”.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Tolbutamide CF 1 g zijn witte, langwerpige tabletten (lengte 19 mm, breedte 8 mm, dikte 8,4 mm) met aan één zijde een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diabetes mellitus type II (niet insuline-afhankelijk of ouderdomsdiabetes) indien met dieet onvoldoende resultaat wordt verkregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>
De eerste instelling.
De basis van iedere succesvolle behandeling van diabetes mellitus berust op een juist dieet, regelmatige lichamelijke activiteit en tevens regelmatige bloed- en urineonderzoeken. Negatieve effecten, die kunnen ontstaan bij het niet nakomen van de dieetvoorschriften kunnen noch door tabletten noch door insuline worden gecompenseerd.
Bij diabetici die met dieet niet meer voldoende te compenseren zijn, komt een instelling op tolbutamide in aanmerking. In deze gevallen lukt het bijna altijd een verbetering van de stofwisseling met een daling van de bloedsuikerspiegel en vermindering van de urinesuiker-uitscheiding of glucosurie te verkrijgen.

De dosering is afhankelijk van het resultaat van het stofwisselingsonderzoek (bloed- en urinesuikerbepalingen) en bedraagt 500 mg tot 2000 mg per dag. De instelling kan in de regel ambulant geschieden, te beginnen met 500 mg per dag kort vóór of tijdens het ontbijt. Deze begindosis moet gedurende enige dagen worden aangehouden.

Bij een onbevredigende instelling geschiedt de verhoging van de dosis op geleide van de stofwisselingstoestand, trapsgewijs met 500 mg per dag met intervallen van ongeveer 8 dagen tot maximaal 2000 mg per dag.
De maximale dosering van tolbutamide bedraagt 2 g per dag.

Wijze van toediening
Doseringen van 0,5-2 g per dag dienen in één, eventueel in meerdere doses per dag, kort vóór of tijdens de maaltijd te worden ingenomen.

Indien het effect van tolbutamide onvoldoende is kan op andere sulfonylureumderivaten worden overgeschakeld zoals glibenclamide of glipizide. In zeer ernstige gevallen kan behandeling met insuline noodzakelijk zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Diabetes mellitus type I, insuline-afhankelijke of juveniele diabetes mellitus.
Keto-acidose.
Hyperosmolaire ontregeling.
Ernstige nier- en leverfunctiestoornis.
Diabetes mellitus in zwangerschap.
Overgevoeligheid voor sulfonylureumderivaten en verwante stoffen (sulfonamiden en diuretica van het thiazide-type).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolbutamide kan niet worden beschouwd als een vervanging van een dieet. Regelmatige biochemische controles blijven noodzakelijk (bloedsuikerspiegels, nuchter en postprandiaal, 24-uurs glucosurie).
Na inname van tolbutamide kan een hypoglykemie ontstaan. De verschijnselen van hypoglykemie zijn: hoofdpijn, prikkelbaarheid, onrust, transpireren en daling van het bewustzijn. Risicofactoren voor het optreden van hypoglykemie als het gevolg van tolbutamide-gebruik zijn een hoge leeftijd, nier- of leverfunctiestoornissen en het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. Deze hypoglykemieën treden vooral op bij zware lichamelijke inspanningen of een onregelmatige voeding.
Wanneer naast tolbutamide ook alcohol wordt gebruikt kunnen disulfiram-achtige reacties optreden.
In situaties van stress (koorts, operaties, infecties) kan overschakelen op insuline noodzakelijk zijn.
In uitzonderingsgevallen zal een tot dusver op insuline ingestelde type II-diabeticus worden overgeschakeld op een sulfonylureumderivaat. Deze overschakeling dient als regel in het ziekenhuis te geschieden.

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

De werking kan worden versterkt door: insuline, antidiabetica van het biguanide type, prostaglandinesynthetaseremmers zoals oxyfenbutazon, fenylbutazon en acetylsalicylzuur bij hoge doseringen (reumabehandeling), β-receptorblokkerende stoffen (vermoedelijk alleen de niet cardioselectieve), sommige sulfonamiden (sulfisoxazol, sulfamethizol, sulfadiazine) en co-trimoxazol, tetracyclines, fenfluramine, cimetidine, MAO-remmers, anticoagulantia van het coumarine-type, chlooramfenicol, allopurinol, probenecide, clofibraat, disopyramide en alcohol.
De eliminatie van coumarinederivaten (anticoagulantia) wordt vertraagd hetgeen resulteert in een verlenging van de protrombinetijd.
De werking kan worden verzwakt door: saluretica, glucocorticosteroïden, thyreomimetica, oestrogenen, progestagenen, chloorpromazine, sympathicomimetica en alcohol.
De werking van barbituraten kan worden versterkt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Sulfonylureumderivaten zijn ongeschikt voor de behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap. In de zwangerschap dient diabetes mellitus ongeacht welk type met insuline te worden behandeld.
Sulfonylureumderivaten gaan in zodanige hoeveelheden over in moedermelk dat tijdens een behandeling met sulfonylureumderivaten geen borstvoeding moet worden gegeven.

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

Voordat een optimale stabilisering is bereikt, bijvoorbeeld na overschakeling van een ander bloedsuikerverlagend middel of bij onregelmatig gebruik 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 volgende bijwerkingen kunnen voorkomen (frequentie niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Afwijkingen in het bloedbeeld (leukopenie, zelden agranulocytose of thrombocytopenie, hemolytische anemie).

Maagdarmstelselaandoeningen
Maagdarmstoornissen zoals misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust, diarree of obstipatie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
De meest voorkomende bijwerking van tolbutamide is hypoglykemie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Allergische huidreacties zoals fotosensibiliteit.

Lever- en galaandoeningen
Cholestatische icterus komt zelden voor.

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

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, tremoren, visusstoornissen, coördinatiestoornissen, slaperigheid, 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 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 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: bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10B B03.

Sulfonylureumderivaten verlagen de bloedglucoseconcentratie bij niet van insuline-afhankelijke diabetes mellitus.
Zij stimuleren de afgifte van insuline door de gevoeligheid van de beta-cellen 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 en de totale klaring ongeveer 0,015 l/kg.h.
In de lever wordt tolbutamide gemetaboliseerd in hydroxy- en carboxytolbutamide en via de nieren uitgescheiden.
De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 8 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aardappelzetmeel, talk, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, polyvidon, natriumcarboxymethylzetmeel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 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

30, 100, 120, 200, 250, 500 en 1000 tabletten in flacons.
50 tabletten in EAV, 10 tabletten en veelvouden van 10 tabletten in doordrukstripverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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 55354, Tolbutamide CF 500 mg, tabletten
RVG 55355, Tolbutamide CF 1 g, tabletten

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

Datum eerste verlening vergunning: 12 november 1980
Datum van laatste verlenging: 12 november 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 22 november 2024