

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride EG 2 mg tabletten

Glimepiride EG 3 mg tabletten

Glimepiride EG 4 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glimepiride EG 2 mg tabletten:

Elk tablet bevat 2 mg glimepiride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén tablet bevat 141,08 mg lactosemonohydraat, 0,11 mg zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), 0,14 mg tartrazine aluminiumlak (E102) en 0,34 mg natrium.

Glimepiride EG 3 mg tabletten:

Elk tablet bevat 3 mg glimepiride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén tablet bevat 140,71 mg lactosemonohydraat en 0,34 mg natrium.

Glimepiride EG 4 mg tabletten:

Elk tablet bevat 4 mg glimepiride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén tablet bevat 139,60 mg lactosemonohydraat en 0,34 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Glimepiride EG 2 mg:

De tabletten zijn groen, plat, langwerpig (10 x 5 mm) en hebben schuin aflopende randen, een breuklijn aan één zijde en de inscriptie "G" aan de andere zijde.

Glimepiride EG 3 mg

De tabletten zijn geel, plat, langwerpig (10 x 5 mm) en hebben schuin aflopende randen, een breuklijn aan één zijde en de inscriptie "G" aan de andere zijde.

Glimepiride EG 4 mg

De tabletten zijn blauw, plat, langwerpig (10 x 5 mm) en hebben schuin aflopende randen, een breuklijn 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 EG is aangewezen voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus, wanneer dieet, lichaamsbeweging en gewichtsverlies alleen onvoldoende zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor oraal gebruik.

Een doeltreffende behandeling van diabetes is gebaseerd op een aangepast dieet, regelmatige lichaamsbeweging en regelmatig bloed- en urineonderzoek. Negatieve effecten die veroorzaakt worden door het niet volgen van het dieet kunnen niet gecompenseerd worden door het innemen van tabletten of het toedienen van insuline.

De dosering wordt bepaald door de resultaten van de bloed- en urineglucosetests.

De aanvangsdosis bedraagt 1 mg glimepiride per dag. Als een goed evenwicht verkregen wordt, moet deze dosis gebruikt worden als onderhoudsdosis.

Voor de verschillende doseringsregimes zijn aangewezen sterkten verkrijgbaar.

Bij onvoldoende controle moet de dosering stapsgewijs verhoogd worden op basis van de glykemische toestand, met intervallen van 1 à 2 weken tussen elke stap, tot 2, 3 of 4 mg glimepiride per dag.

Een dosering hoger dan 4 mg glimepiride per dag levert in uitzonderlijke gevallen betere resultaten op. De aanbevolen maximumdosis bedraagt 6 mg glimepiride per dag.

Een gelijktijdige behandeling met glimepiride kan aangevat worden bij patiënten die met de dagelijkse maximumdosis metformine onvoldoende resultaat hebben.

Terwijl de dagelijkse dosis metformine ongewijzigd blijft, wordt de behandeling met glimepiride opgestart met een lage dosis. De dosis glimepiride moet vervolgens, afhankelijk van het gewenste effect op de stofwisselingsregeling, verhoogd worden tot de dagelijkse maximumdosis. De combinatietherapie moet onder streng medisch toezicht ingesteld worden.

Indien nodig kan een combinatietherapie met insuline opgestart worden bij patiënten bij wie de dagelijkse maximumdosis Glimepiride EG geen bevredigende controle oplevert. Terwijl de dosis glimepiride ongewijzigd blijft, wordt de behandeling met insuline opgestart met een lage dosis. Vervolgens wordt de dosis insuline, afhankelijk van het gewenste effect op de stofwisselingsregeling, verhoogd. De combinatietherapie moet onder streng medisch toezicht ingesteld worden.

Normaal is één dosis glimepiride per dag voldoende. Het is aan te raden deze dosis in te nemen onmiddellijk voor of tijdens een stevig ontbijt. Patiënten die niet ontbijten, nemen het geneesmiddel best kort vóór of tijdens de eerste hoofdmaaltijd in.

Een vergeten dosis mag niet ingehaald worden door de volgende dosis te verhogen.

Als de patiënt bij inname van 1 mg glimepiride per dag een hypoglykemische reactie vertoont, wijst dit erop dat een dieet alleen volstaat om het evenwicht van de patiënt te herstellen.

In de loop van de behandeling kan de behoefte aan glimepiride afnemen aangezien een betere diabetesbeheersing samengaat met een hogere gevoeligheid voor insuline. Om hypoglykemie te vermijden, dient dan ook overwogen te worden om de dosis tijdig te verlagen of de toediening van het geneesmiddel te staken. Een dosisaanpassing kan ook nodig zijn als er zich veranderingen voordoen in het gewicht of de levensstijl van de patiënt of in andere factoren die het risico van hypo- of hyperglykemie verhogen.

Overschakeling van een ander oraal hypoglykemisch middel op Glimepiride EG:

Een overschakeling van een ander oraal hypoglykemisch middel op Glimepiride EG is over het algemeen mogelijk. Bij overschakeling op Glimepiride EG moet rekening gehouden worden met de dosering en met de halfwaardetijd van het vorige antidiabeticum. In sommige gevallen, vooral met antidiabetica met een lange halfwaardetijd (bijv. chloorpropamide), wordt een uitlooperperiode van enkele dagen aanbevolen om het risico op hypoglykemie door het additieve effect te minimaliseren.

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1 mg glimepiride per dag. Afhankelijk van het effect kan de dosis glimepiride geleidelijk verhoogd worden, zoals al eerder aangegeven.

Overschakeling van insuline op Glimepiride EG:

In uitzonderlijke gevallen kan het aangewezen zijn om patiënten met diabetes type 2, die voordien behandeld werden met insuline, te doen overschakelen op Glimepiride EG. Deze overschakeling moet onder streng medisch toezicht gebeuren.

Bijzondere populatie

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Zie rubriek 4.3.

Pediatrische patiënten

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

Aangezien de beschikbare gegevens in verband met de veiligheid en doeltreffendheid bij kinderen ontoereikend zijn, wordt het gebruik hier niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Glimepiride dient kort voor of tijdens de maaltijd ingenomen te worden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Glimepiride EG mag niet toegediend worden aan patiënten met de volgende aandoeningen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere sulfonyleurea of andere sulfonamiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- insulineafhankelijke diabetes
- diabetisch coma
- ketoacidose
- ernstige nier- of leverinsufficiëntie. In geval van ernstige nier- of leverinsufficiëntie is een overschakeling op insuline vereist.

Bijkomend voor Glimepiride EG 2 mg tabletten

- overgevoeligheid voor zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), tartrazine aluminiumlak (E102)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Glimepiride moet kort vóór of tijdens de maaltijd ingenomen worden.

Wanneer de maaltijden op onregelmatige tijdstippen genomen worden of als maaltijden overgeslagen worden, kan een behandeling met glimepiride hypoglykemie veroorzaken. Mogelijke symptomen van eventuele hypoglykemie zijn onder andere: hoofdpijn, hevige honger, misselijkheid, braken, vermoeidheid, slaperigheid, verstoorde slaap, rusteloosheid, agressiviteit, vermindering van concentratie, alertheid en reactievermogen, depressie, verwarring, spraak- en gezichtsstoornissen, afasie, beven, parese, gevoelsstoornissen, duizeligheid, hulpeloosheid, verlies van zelfbeheersing, delirium, convulsies van cerebrale oorsprong, slaperigheid en bewustzijnsverlies tot en met coma, oppervlakkige ademhaling en bradycardie. Daarnaast kunnen zich ook tekenen van adrenerge contraregulatie voordoen zoals: zweten, klamme huid, angst, tachycardie, hypertensie, hartkloppingen, angina pectoris en hartritmestoornissen.

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

De symptomen zijn bijna altijd meteen onder controle na onmiddellijke inname van koolhydraten (suiker). Kunstmatige zoetstoffen hebben geen effect.

Uit ervaringen met andere sulfonyleurea blijkt dat de hypoglykemie kan terugkeren, ondanks

aanvankelijk doeltreffende tegenmaatregelen.

Een ernstige of langdurige hypoglykemie die slechts tijdelijk onder controle kan worden gehouden met de gewone hoeveelheid suiker, vereist een onmiddellijke medische behandeling en soms een ziekenhuisopname.

Factoren die de kans op hypoglykemie verhogen, zijn onder andere:

- onwil (vaker voorkomend bij bejaarde patiënten) of onvermogen van de patiënt om mee te werken
- ondervoeding, eten op onregelmatige tijdstippen, maaltijden overslaan of periodes van vasten;
- verandering van het dieet
- gebrek aan evenwicht tussen lichamelijke inspanning en de inname van koolhydraten
- consumptie van alcohol, vooral in combinatie met het overslaan van maaltijden
- verminderde nierfunctie
- ernstige leverinsufficiëntie
- overdosis met glimepiride
- bepaalde niet-gecompenseerde ontregelingen van het endocriene systeem die het koolhydraatmetabolisme of de contraregulatie van de hypoglykemie beïnvloeden (bijv. bij bepaalde schildklierfunctiestoornissen en vroegere gevallen van hypofyse- of bijnierinsufficiëntie)
- gelijktijdige toediening van bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

De behandeling met glimepiride vereist een regelmatige controle van de bloed- en urineglucosespiegels. Daarnaast is het ook aan te bevelen het geglycosyleerd hemoglobinegehalte te bepalen.

Bij het gebruik van glimepiride zijn verder regelmatige lever- en bloedonderzoeken (vooral meting van het leukocyten- en trombocytengehalte) en leverfunctiecontroles noodzakelijk.

In stresssituaties (bijv. ongevallen, acute operaties, infecties die gepaard gaan met koorts enz.) kan een tijdelijke overschakeling op insuline aangewezen zijn.

Er bestaat geen ervaring met het gebruik van glimepiride bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en bij dialysepatiënten. Bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie is het aangewezen over te schakelen op insuline.

De behandeling van patiënten met G6PD-deficiëntie met sulfonylurea kan leiden tot hemolytische anemie. Aangezien glimepiride tot de klasse van de sulfonylurea behoort, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met G6PD-deficiëntie en dient een sulfonylureavrij alternatief in overweging te worden genomen.

Hulpstoffen

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

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

Bijkomend voor Glimepiride EG 2 mg tabletten

Glimepiride EG 2mg-tabletten bevatten de kleurstoffen zonnegeel en tartrazine die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van Glimepiride EG en bepaalde andere geneesmiddelen kan de hypoglykemische werking van glimepiride ongewenst versterkt of verminderd worden. Daarom

mogen andere geneesmiddelen alleen genomen worden na overleg met of op voorschrift van de arts.

Glimepiride wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 2C9 (CYP2C9). Men weet dat het metabolisme beïnvloed wordt door gelijktijdige toediening van CYP2C9-induceerders (bijv. rifampicine) of -remmers (bijv. fluconazol).

In de literatuur wordt melding gemaakt van resultaten van *in vivo*-interactiestudies die aantonen dat de AUC van glimepiride bijna verdubbeld wordt door fluconazol – één van de krachtigste CYP2C9-remmers.

Op basis van de ervaring met glimepiride en met andere sulfonyleurea dienen de volgende interacties vermeld te worden.

Het bloedsuikerverlagende effect kan versterkt zijn. Bijgevolg kan er in bepaalde gevallen sprake zijn van hypoglykemie als één van de volgende geneesmiddelen wordt ingenomen, bijvoorbeeld:

- fenylbutazon, azapropazon en oxyfenbutazon
- insuline en orale antidiabetica, zoals metformine
- salicylaten en para-aminosalicylzuur
- anabole steroïden en mannelijke geslachtshormonen
- chlooramfenicol, bepaalde langwerkende sulfonamiden, tetracyclinen, chinolonantibiotica en clarithromycine
- cumarineanticoagulantia
- fenfluramine
- disopyramide
- fibraten,
- ACE-remmers
- fluoxetine, MAO-inhibitoren,
- allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon,
- sympatholytica
- cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamiden,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifylline (hoge dosis parenteraal)
- tritoqualine

Het bloedsuikerverlagende effect kan verminderen. Bijgevolg kan het bloedglucosegehalte verhogen als één van de volgende geneesmiddelen wordt ingenomen, bijvoorbeeld:

- oestrogenen en progestagenen
- saluretica, thiazidediuretica
- schildklierstimulerende stoffen, glucocorticoïden
- fenothiazinederivaten, chloorpromazine
- adrenaline en sympathicomimetica
- nicotinezuur (hoge doses) en nicotinezuurderivaten
- laxativa (langdurig gebruik)
- fenytoïne, diazoxide
- glucagon, barbituraten en rifampicine
- acetazolamide

H₂-antagonisten, bètablokkers, clonidine en reserpine kunnen het bloedsuikerverlagende effect zowel versterken als verminderen.

Tijdens de behandeling met sympatholytica zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine, kunnen de signalen van adrenerge contra-regulatie verminderd of afwezig zijn.

Alcoholgebruik kan de hypoglykemische werking van glimepiride onverwachts versterken of verminderen.

Glimepiride kan de effecten van cumarinederivaten doen toenemen of doen afnemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden aan diabetes

Abnormale bloedsuikerspiegels tijdens de zwangerschap worden in verband gebracht met een hogere incidentie van aangeboren afwijkingen en perinatale mortaliteit. De bloedsuikerspiegel moet dan ook van nabij opgevolgd worden tijdens de zwangerschap om het teratogene risico te vermijden. Het gebruik van insuline is in deze omstandigheden vereist. Patiënten die zwanger willen worden, moeten hun arts op de hoogte brengen.

Risico verbonden aan glimepiride

Er zijn geen geschikte gegevens beschikbaar over het gebruik van glimepiride bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben een reproductieve toxiciteit aangetoond die vermoedelijk verband hield met de farmacologische werking (hypoglykemie) van glimepiride (zie rubriek 5.3).

Glimepiride mag dan ook niet gebruikt worden gedurende de volledige zwangerschap.

Als een patiënte die behandeld wordt met glimepiride zwanger wil worden of zwanger blijkt te zijn, moet de behandeling zo snel mogelijk vervangen worden door een behandeling met insuline.

Borstvoeding

Men weet niet of het geneesmiddel overgaat in de moedermelk. Bij ratten wordt glimepiride uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien andere sulfonyleurea bij mensen uitgescheiden worden in de moedermelk en omdat er een risico van hypoglykemie bestaat bij kinderen die borstvoeding krijgen, wordt borstvoeding tijdens een behandeling met glimepiride afgeraden.

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

Er werd geen onderzoek gedaan naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Als gevolg van hypo- of hyperglykemie of bijvoorbeeld gezichtsstoornissen, kan het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verminderd zijn. Dit kan een risico inhouden in situaties waarin deze vermogens van cruciaal belang zijn (bijv. bij het besturen van een auto of het bedienen van machines).

Men moet de patiënt aanraden om voorzorgen te nemen om hypoglykemie tijdens het rijden te vermijden. Dit is vooral van belang bij patiënten die een verminderd of geen bewustzijn hebben van de signalen die wijzen op hypoglykemie of die frequent aanvallen van hypoglykemie hebben. Men dient zich af te vragen of het wel aangewezen is om te rijden of machines te besturen in dergelijke situaties.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen afkomstig van klinisch onderzoek waren gebaseerd op ervaring met glimepiride en andere sulfonyleurea.

Ze worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en naar afnemende frequentie: 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: trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytose, erythrocytopenie, hemolytische anemie en pancytopenie, die doorgaans omkeerbaar zijn bij staking van de behandeling.

Niet bekend: ernstige trombocytopenie met minder dan 10.000 bloedplaatjes/ μl en trombocytopenische purpura

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: leukocytoclastische vasculitis, lichte overgevoeligheidsreacties die kunnen evolueren naar ernstige reacties met dyspnoe, bloeddrukval en mogelijk shock.

Niet bekend: kruisallergie met sulfonyleurea, sulfonamiden of derivaten is mogelijk.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: hypoglykemie.

Deze hypoglykemische reacties treden vaak onmiddellijk op, kunnen ernstig zijn en zijn niet altijd gemakkelijk te corrigeren. De incidentie van dergelijke reacties is zoals met andere hypoglykemische behandelingen, afhankelijk van individuele parameters zoals voedingsgewoonten en dosering (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Niet bekend: visusstoornissen die van voorbijgaande aard zijn, kunnen vooral in het begin van de behandeling optreden als gevolg van wijzigingen in de bloedsuikerconcentraties.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden: misselijkheid, braken, diarree, opgeblazen gevoel in de buik, ongemakken en pijn in de buik. Deze bijwerkingen zijn zelden aanleiding voor een staking van de behandeling.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: abnormale leverfunctie (bijv. met cholestase en geelzucht), hepatitis en leverinsufficiëntie

Niet bekend: stijging van de leverenzymen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties van de huid kunnen zich voordoen, zoals pruritus, rash, urticaria en fotosensitiviteit.

Onderzoeken

Zeer zelden: daling van serumnatrium.

Bijkomend voor Glimepiride EG 2 mg tabletten

Glimepiride EG 2mg-tabletten bevatten de kleurstoffen zonnegeel en tartrazine die allergische reacties kunnen veroorzaken.

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 FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Na inname van een overdosis kan hypoglykemie optreden, die 12 tot 72 uur kan duren en kan terugkomen na een aanvankelijk herstel van de bloedsuikerspiegel. De symptomen kunnen gedurende de eerste 24 uur na de inname uitblijven. Daarom is observatie doorgaans aanbevolen. Misselijkheid, braken en pijn bovenaan in de buik kunnen optreden. De hypoglykemie kan doorgaans gepaard gaan met neurologische symptomen zoals onrust, beven, gezichtsstoornissen, coördinatiestoornissen, slaperigheid, coma en convulsies.

Behandeling

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen dat het geneesmiddel geabsorbeerd wordt, door de patiënt te doen braken en daaropvolgend water of limonade met geactiveerde kool (absorbens) en natriumsulfaat (laxativum) te doen drinken. Bij inname van grote hoeveelheden is een maagspoeling aangewezen, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en natriumsulfaat. Bij een

(ernstige) overdosering is opname op een intensieve zorgafdeling aangewezen. Er moet zo snel mogelijk glucose toegediend worden, indien nodig door middel van een intraveneuze bolusinjectie met 50 ml van een 50%-oplossing, gevolgd door de toediening van een 10%-oplossing als infuus, onder strenge controle van de bloedglucose. Verder symptomatisch behandelen.

Pediatrische patiënten

Vooraf wanneer hypoglykemie wordt behandeld te wijten aan het per ongeluk innemen van glibepride door zuigelingen en jonge kinderen, moet de dosis toegediende glucose zorgvuldig worden gecontroleerd om te vermijden dat gevaarlijke hypoglykemie wordt geproduceerd. Het bloedsuikergehalte moet goed gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen: sulfonamiden, ureumderivaten, ATC-code: A10BB12.

Glibepride is een oraal actieve hypoglykemische substantie die behoort tot de categorie van de sulfonylurea. Het kan gebruikt worden in de behandeling van niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

De werking van glibepride berust vooral op de stimulatie van de insulinesecretie door de bètacellen in de pancreas. Zoals bij andere sulfonylurea is dit effect gebaseerd op een verhoging van de gevoeligheid van de bètacellen in de pancreas voor de fysiologische glucosestimulans. Daarnaast lijkt glibepride net zoals andere sulfonylurea een uitgesproken extrapancreatisch effect te hebben.

Insulinesecretie

Sulfonylurea regelen de insulinesecretie door de ATP-gevoelige kaliumkanalen in het membraan van de bètacellen te sluiten. Dit veroorzaakt een depolarisatie van de bètacellen en heeft (door het opengaan van de calciumkanalen) tot gevolg dat er meer calcium in de cel stroomt. Dit stimuleert de insulinesecretie via exocytose.

Glibepride bindt zich met een hoge uitwisselingssnelheid aan een membraanproteïne van de pancreatische bètacele die geassocieerd is met de ATP-gevoelige kaliumkanalen. Deze bindingsplaats is echter verschillend van deze van andere sulfonylurea.

Extrapancreatisch effect

Het extrapancreatische effect is bijvoorbeeld een verhoogde gevoeligheid van de perifere weefsels voor insuline en een verminderde insulineopname door de lever.

De opname van glucose uit het bloed in het perifere spier- en vetweefsel gebeurt via speciale transporteiwitten in het celmembraan. Het glucosetransport in deze weefsels is de beperkende factor van de snelheid van het glucoseverbruik. Glibepride verhoogt zeer snel de hoeveelheid actieve glucosetransportmoleculen in de plasmamembranen van spier- en vetcellen, wat de glucoseopname stimuleert.

Glibepride verhoogt de activiteit van het glycosylfosfatidylinositol-specifiek fosfolipase C-enzym. Die verhoging kan verband houden met de door het geneesmiddel geïnduceerde lipogenese en glycogenese in geïsoleerde vet- en spiercellen. Glibepride remt de glucoseproductie in de lever door verhoging van de intracellulaire concentratie van fructose-2,6-bifosfaat, wat op zijn beurt de neoglucogenese remt.

Algemeen

Bij gezonde personen bedraagt de minimale effectieve orale dosis ongeveer 0,6 mg. Het effect van glibepride is dosisafhankelijk en kan herhaald worden. De fysiologische respons bij acute inspanning – met name een verminderde insulineafscheiding – blijft aanwezig tijdens het gebruik van glibepride.

Er was geen significant verschil in het effect van het geneesmiddel, of het nu 30 minuten vóór of onmiddellijk voor een maaltijd werd toegediend. Bij diabetespatiënten kan met één enkele dosis per dag gedurende 24 uur een goede stofwisselingsregeling verkregen worden.

Hoewel de hydroxymetaboliet van glimepiride bij gezonde personen een kleine maar significante hypoglykemische werking heeft, is deze slechts verantwoordelijk voor een klein deel van het totale hypoglykemische effect.

Combinatietherapie met metformine

In één studie bleek concomitante glimepiridetherapie een betere stofwisselingsregeling te geven dan metformine alleen bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd konden worden met de maximumdosis metformine.

Combinatietherapie met insuline

De gegevens voor combinatietherapie met insuline zijn beperkt. Bij patiënten bij wie een onbevredigende stofwisselingsregeling bereikt wordt met de maximumdosis glimepiride, kan een concomitante therapie met insuline ingesteld worden. Uit twee studies is gebleken dat een combinatiebehandeling met insuline en glimepiride de stofwisselingsregeling op dezelfde manier verbetert als de toediening van insuline alleen; bij een combinatietherapie is de gemiddelde insulinedosis die nodig is om hetzelfde resultaat te verkrijgen echter veel lager.

Speciale bevolkingsgroepen

Kinderen en adolescenten

Bij 285 kinderen (8-17 jaar) met type 2-diabetes werd een actief gecontroleerd klinisch onderzoek (glimepiride tot 8 mg dagelijks of metformine tot 2.000 mg dagelijks) uitgevoerd gedurende 24 weken.

Zowel glimepiride als metformine vertoonden een significante afname t.o.v. de basiswaarde van HbA1c (glimepiride -0,95 (se 0,41); metformine -1,39 (se 0,40)). Glimepiride bereikte echter niet de criteria van niet-inferioriteit tegenover metformine bij de gemiddelde wijziging t.o.v. de basiswaarde van HbA1c. Het verschil tussen de behandelingen bedroeg 0,44 % ten gunste van metformine. De bovengrens (1,05) van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil was niet lager dan de 0,3% niet-inferioriteitsmarge.

Na de behandeling met glimepiride werden bij kinderen geen veiligheidskwesties opgemerkt in vergelijking met volwassen patiënten met type-2-diabetes mellitus. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van glimepiride na orale toediening is totaal. De inname van voedsel heeft geen relevante invloed op de absorptie; de absorptie verloopt alleen een beetje trager. De maximale serumconcentraties (C_{max}) worden ongeveer 2,5 uur na orale inname bereikt (gemiddeld 0,3 µg/ml tijdens herhaalde toediening van 4 mg per dag). Er bestaat een lineair verband tussen de toegediende dosis en zowel C_{max} als AUC (zone onder de tijds-/concentratiecurve).

Distributie

Glimepiride heeft een zeer laag distributievolume (ongeveer 8,8 liter) dat nagenoeg gelijk is aan dat van albumine, een hoge binding aan de plasma-eiwitten (>99%) en een lage klaring (ongeveer 48 ml/min.).

Bij dieren komt glimepiride terecht in de moedermelk. Glimepiride gaat over in de placenta en gaat in geringe mate door de bloedhersenbarrière.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde dominante serumhalfwaardetijd die van belang is voor de serumconcentraties bij herhaalde toediening bedraagt ongeveer 5 à 8 uur. Na toediening van hoge doses werden lichtjes

langere halfwaardetijden opgemerkt.

Na toediening van één dosis radiologisch gemerkt glimepiride, wordt 58% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 35% in de feces. De urine bevatte geen enkel spoor van een onveranderde stof. Twee heel waarschijnlijk in de lever gevormde metabolieten (hoofdenzym CYP2C9) – hydroxderivaat en carboxyderivaat - werden zowel aangetroffen in de urine als in de feces. Na orale toediening van glimepiride lagen de terminale halfwaardetijden van deze metabolieten respectievelijk tussen 3 à 6 en 5 à 6 uur.

Vergelijking van eenmalige en herhaalde toediening eenmaal daags bracht geen significant verschil in de farmacokinetiek aan het licht en de intra-individuele variatie was zeer laag. Er werd geen relevante accumulatie vastgesteld.

Speciale bevolkingsgroepen

De farmacokinetische parameters waren dezelfde bij mannen en vrouwen, bij jonge en bejaarde (boven 65 jaar) patiënten. Bij patiënten met een verminderde creatinineklaring trad een tendens op tot verhoging van de glimepirideklaring uit het plasma en verminderden de gemiddelde serumconcentraties, heel waarschijnlijk als gevolg van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding. De eliminatie van de twee metabolieten via de nieren was verminderd. Globaal genomen bestaat bij deze patiënten geen extra risico op accumulatie.

De farmacokinetiek bij vijf niet-diabetici na een galgangoperatie was dezelfde als die bij gezonde personen.

Kinderen en adolescenten

In een studie die de farmacokinetica, veiligheid en tolerantie van één enkele dosis van 1 mg glimepiride postprandiaal onderzocht bij 30 kinderen (4 kinderen van 10 tot 12 jaar en 26 kinderen van 12 tot 17 jaar) met type 2-diabetes was de gemiddelde $AUC_{(0-last)}$, C_{max} en $t_{1/2}$ vergelijkbaar met deze die eerder bij volwassenen werd waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De waargenomen preklinische effecten traden op aan voldoende hogere dosissen dan de bij de mens gebruikte maximale dosissen om klinisch relevant te zijn, of hielden verband met de farmacodynamische (hypoglykemische) effecten van het geneesmiddel. Deze waarnemingen zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Bij die studies (inclusief embryotoxiciteit, teratogenese en toxiciteit tijdens de groei) werd ervan uitgegaan dat de waargenomen bijwerkingen verband houden met de hypoglykemische effecten van het product bij de moeder en het nageslacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon K 29-32

Verder als kleurstoffen:

Glimepiride EG 2 mg tabletten: Geel ijzeroxide (E172), zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), tartrazine aluminiumlak (E102), briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)

Glimepiride EG 3 mg tabletten: Geel ijzeroxide (E172)

Glimepiride EG 4 mg tabletten: Indigo karmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Glimepiride EG 2-4 mg tabletten:

Verpakkingsgrootten: 10, 15, 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Glimepiride EG 2 mg: BE296457

Glimepiride EG 3 mg: BE296466

Glimepiride EG 4 mg: BE296475

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 29 april 2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2019.

Datum van herziening van de tekst: 09/2019.