

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride Sandoz 2 mg tabletten  
Glimepiride Sandoz 3 mg tabletten  
Glimepiride Sandoz 4 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Glimepiride Sandoz 2 mg*: elke tablet bevat 2 mg glimepiride  
*Glimepiride Sandoz 3 mg*: elke tablet bevat 3 mg glimepiride  
*Glimepiride Sandoz 4 mg*: elke tablet bevat 4 mg glimepiride

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 135,1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

### *2 mg tabletten:*

Groene, lichtgespikkelde, langwerpige, platte, tablet met schuine randen, een breuklijn aan beide zijden en 'G2' ingedrukt in reliëf op één zijde.

### *3 mg tabletten:*

Lichtgele, lichtgespikkelde, langwerpige, platte, tablet met schuine randen, een breuklijn aan beide zijden en 'G3' ingedrukt in reliëf op één zijde.

### *4 mg tabletten:*

Blaauwe, lichtgespikkelde, langwerpige, platte, tablet met schuine randen, een breuklijn aan beide zijden en 'G4' ingedrukt in reliëf op één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. Indien een lagere tablet sterkte beschikbaar is dient die te worden gebruikt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Glimepiride is aangewezen voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus, wanneer een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsverlies alleen niet doeltreffend zijn.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Voor oraal gebruik.

De basis voor een succesvolle diabetesbehandeling is een goed dieet, regelmatige lichaamsbeweging en routine bloed- en urinecontroles. Tabletten of insuline kunnen niet compenseren indien de patiënt zich niet aan het aanbevolen dieet houdt.

De dosis wordt bepaald aan de hand van de bloed- en urinesuikerbepalingen.

De startdosis bedraagt 1 mg glimepiride per dag. Indien hiermee een goede controle wordt bereikt dient deze dosis als onderhoudsbehandeling te worden gebruikt.

Er zijn gepaste tabletsterktes beschikbaar voor de verschillende dosisregimes. In geval van onvoldoende controle dient de dosis aan de hand van de glykemiecontrole stapsgewijs te worden aangepast, met een interval van ongeveer 1 tot 2 weken tussen elke stap, tot 2, 3 of 4 mg glimepiride per dag.

Een dosis van meer dan 4 mg glimepiride per dag zorgt slechts in uitzonderlijke gevallen voor betere resultaten. De maximale aanbevolen dosis bedraagt 6 mg glimepiride per dag.

Bij patiënten die onvoldoende onder controle worden gehouden met een maximale dosis metformine, kan een concomitante behandeling met glimepiride worden ingesteld. Terwijl de dosis metformine wordt gehandhaafd, wordt de glimepiridebehandeling gestart met een lage dosis en vervolgens, afhankelijk van de gewenste metabole controle opgetitreerd tot de maximale dagelijkse dosis. De combinatietherapie dient onder strikt medisch toezicht te worden ingesteld.

Bij patiënten die onvoldoende onder controle worden gehouden met een maximale dagelijkse dosis glimepiride kan indien nodig een concomitante behandeling met insuline worden ingesteld. Terwijl de dosis glimepiride wordt gehandhaafd, wordt de insulinebehandeling gestart met een lage dosis en vervolgens afhankelijk van de gewenste metabole controle opgetitreerd. De combinatietherapie dient onder strikt medisch toezicht te worden ingesteld.

Normaal volstaat een eenmalige dagdosis glimepiride. Het is aanbevolen deze dosis kort vóór of tijdens een stevig ontbijt in te nemen of – indien niet ontbeten wordt – kort vóór of tijdens de eerste hoofdmaaltijd.

Een vergeten dosis mag niet worden gecorrigeerd door een verhoging van de volgende dosis.

Indien een patiënt een hypoglykemische reactie heeft onder glimepiride 1 mg per dag betekent dit dat hij onder controle kan gehouden worden met uitsluitend een dieet.

In de loop van de behandeling kan de behoefte aan glimepiride afnemen ten gevolge van een hogere insulinegevoeligheid. Om hypoglykemie tijdig te voorkomen dient een dosisverlaging of onderbreking van de behandeling overwogen te worden.

Ook bij gewichtsverandering of veranderde levensstijl van de patiënt, of andere factoren die het hypo- of hyperglykemierisico verhogen, kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

#### **Overschakeling van andere orale bloedsuikerverlagende middelen op glimepiride**

Overschakeling van andere orale bloedsuikerverlagende middelen op glimepiride is in het algemeen mogelijk. Bij de overschakeling op glimepiride dient rekening te worden gehouden met de sterkte en de halveringstijd van het vorige geneesmiddel. Soms, in het bijzonder bij antidiabetica met een lange halveringstijd (bv. chloorpropamide), is een uitwasperiode van enkele dagen aanbevolen om het risico op hypoglykemische reacties ten gevolge van het additief effect tot een minimum te herleiden. De aanbevolen startdosis bedraagt 1 mg glimepiride per dag. Afhankelijk van de respons kan de glimepiridedosis, zoals eerder aangegeven, stapsgewijs worden verhoogd.

#### **Overschakeling van insuline op glimepiride**

In uitzonderlijke gevallen kan voor type 2-diabetespatiënten onder insuline, een overschakeling op glimepiride aangewezen zijn.

De overschakeling dient onder strikt medisch toezicht te gebeuren.

#### Speciale populaties

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen:  
Zie rubriek 4.3.

#### Pediatische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van glimepiride bij patiënten jonger dan 8 jaar. De gegevens voor kinderen tussen 8 en 17 jaar over het gebruik van glimepiride als monotherapie zijn beperkt (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

De beschikbare gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij pediatische patiënten zijn ontoereikend, daarom wordt dergelijk gebruik niet aanbevolen.

#### Wijze van toediening

De tabletten moeten zonder kauwen met wat vloeistof worden ingenomen.

### **4.3. Contra-indicaties**

Glimepiride is gecontra-indiceerd bij patiënten in de volgende omstandigheden:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere sulfonylurea of sulfonamiden of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- diabetes mellitus type 1,
- diabetische coma,
- ketoacidose,
- ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen dient op insuline te worden overgeschakeld.

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

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

Bij onregelmatige of overgeslagen maaltijden kan de behandeling met glimepiride leiden tot hypoglykemie. Mogelijke symptomen van hypoglykemie zijn: hoofdpijn, geweldige honger, misselijkheid, braken, vermoeidheid, slaperigheid, verstoorde slaap, rusteloosheid, agressiviteit, concentratiestoornissen, verminderde waakzaamheid en reactietijd, depressie, verwardheid, spraak- en visusstoornissen, afasie, tremor, parese, gevoelsstoornissen, duizeligheid, hulpeloosheid, verlies van zelfcontrole, delirium, cerebrale stuipen, slaperigheid en bewustzijnsverlies tot en met coma, oppervlakkige ademhaling en bradycardie.

Bovendien kunnen symptomen van adrenerge contraregulatie optreden zoals zweten, klamme huid, angst, tachycardie, hypertensie, hartkloppingen, angina pectoris en hartritmestoornissen.

Het klinische beeld van ernstige hypoglykemie kan lijken op dat van een beroerte. De symptomen kunnen bijna altijd onmiddellijk onder controle worden gebracht door de inname van koolhydraten (suiker). Kunstmatige zoetmiddelen hebben geen effect.

Uit ervaring met andere sulfonylurea is bekend dat niettegenstaande aanvankelijk succesvolle tegenmaatregelen hypoglykemie kan terugkomen.

Ernstige hypoglykemie of langdurige hypoglykemie, tijdelijk onder controle met de gebruikelijke hoeveelheden suiker, vereist onmiddellijke medische behandeling en soms opname in het ziekenhuis.

Factoren die hypoglykemie bevorderen omvatten:

- de onwil of (gebruikelijker bij oudere patiënten) het onvermogen van de patiënt om mee te werken,
- ondervoeding, onregelmatige of overgeslagen maaltijden of vastenperiodes,

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- veranderingen van dieet,
- wanverhouding tussen de lichamelijke inspanning en de inname van koolhydraten,
- alcoholgebruik, in het bijzonder in combinatie met overgeslagen maaltijden,
- nierfunctiestoornis,
- ernstige leverfunctiestoornis,
- overdosis glimepiride,
- bepaalde ongecompenseerde aandoeningen van het endocriene systeem die het koolhydraatmetabolisme of de contraregulatie van hypoglykemie beïnvloeden (zoals bijvoorbeeld bij bepaalde aandoeningen van de schildklier en de hypofysevoorkwab of adrenocorticale insufficiëntie).
- de gelijktijdige toediening van sommige andere geneesmiddelen (zie paragraaf 4.5).

De behandeling met glimepiride vereist regelmatige controle van de bloed- en urinesuikerspiegels. Bovendien is de bepaling van het gehalte geglycosyleerd hemoglobine aanbevolen. Tijdens de behandeling met glimepiride is een regelmatige controle van de leverfunctie en het bloedbeeld (in het bijzonder leukocyten en trombocyten) aanbevolen.

In stresssituaties (bijvoorbeeld ongevallen, acute heelkundige ingrepen, infecties met koorts enz.) kan een tijdelijke overschakeling op insuline aangewezen zijn.

Men heeft geen ervaring met het gebruik van glimepiride bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of dialysepatiënten. Bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen is de overschakeling op insuline aangewezen.

De behandeling van patiënten met G6PD-deficiëntie met sulfonylurea kan aanleiding geven tot hemolytische anemie. Aangezien glimepiride tot de klasse van sulfonylurea behoort, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met G6PD-deficiëntie en dient een alternatief zonder sulfonylurea te worden overwogen.

Glimepiride Sandoz bevat lactose en natrium

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 (23mg) 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 met bepaalde andere geneesmiddelen kunnen zowel ongewenste verhogingen als verlagingen van het hypoglykemisch effect van glimepiride optreden. Derhalve mogen andere geneesmiddelen uitsluitend met medeweten (of op voorschrift) van de arts worden gebruikt.

Glimepiride wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 2C9 (CYP2C9). Zijn metabolisme wordt beïnvloed door de gelijktijdige toediening van CYP2C9-induceerders (bv. rifampicine) of remmers (bv. fluconazol).

In de literatuur vermelde resultaten van een *in vivo* interactiestudie tonen dat de AUC van glimepiride ongeveer tweemaal verhoogd wordt door fluconazol, een van de krachtigste remmers van CYP2C9.

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

## Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Indien een van de volgende geneesmiddelen wordt gebruikt kan een versterkt bloedsuikerverlagend effect en, dus in sommige gevallen, hypoglykemie optreden:

- fenylobutazon, azapropazon en oxyfenbutazon,
- insuline en orale antidiabetica, zoals metformine,
- salicylaten en para-aminosalicylzuur,
- anabole steroïden en mannelijke geslachtshormonen,
- chlooramfenicol, sommige langwerkende sulfonamiden, tetracyclines, quinolonen en clarithromycine,
- cumarine-anticoagulantia,
- fenfluramine,
- disopyramide,
- fibraten,
- ACE-remmers,
- fluoxetine, MAO-remmers,
- allopurinol, probenecide, sulfinpyrazon,
- sympathicolytica,
- cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamide,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifylline (hoge parenterale dosis),
- tritoqualine.

Indien een van de volgende geneesmiddelen gebruikt wordt kan een vermindering van het bloedsuikerverlagende effect en dus ook een verhoogde bloedsuikerspiegel optreden:

- oestrogenen en progestagenen,
- saluretica, thiazidediuretica,
- thyreomimetica, glucocorticoïden,
- fenotiazinederivaten, chloorpromazine,
- adrenaline en sympathicomimetica,
- nicotinezuur (hoge doses) en nicotinezuurderivaten,
- laxeermiddelen (langdurig gebruik),
- fenytoïne, diazoxide,
- glucagon, barbituraten en rifampicine,
- acetazolamide.

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

Onder invloed van sympathicolytische geneesmiddelen zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de tekenen van adrenerge contra-regulatie op hypoglykemie verminderen of verdwijnen.

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

Glimepiride kan de effecten van cumarinderivaten versterken of verzwakken.

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

###### *Diabetesgerelateerd risico*

Abnormale bloedsuikerspiegels tijdens de zwangerschap zijn geassocieerd met een hogere incidentie van congenitale afwijkingen en perinatale mortaliteit. Daarom moet tijdens de zwangerschap de bloedsuikerspiegel van nabij worden gevolgd om het teratogene risico te voorkomen. Onder deze omstandigheden is het gebruik van insuline vereist. Patiënten die een zwangerschap overwegen dienen hun arts hierover in te lichten.

###### *Glimepiridegerelateerd risico*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van glimepiride bij zwangere vrouwen. Dierstudies toonden reproductieve toxiciteit die waarschijnlijk verband hield met de farmacologische werking (hypoglykemie) van glimepiride (zie paragraaf 5.3).

Dientengevolge mag glimepiride niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Indien de patiënt plant zwanger te worden of zwanger blijkt te zijn en wordt behandeld met glimepiride, dient zo snel mogelijk op insuline te worden overgeschakeld.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of glimepiride bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de rat wordt glimepiride in de melk uitgescheiden. Omdat bij de mens andere sulfonylurea in de moedermelk worden uitgescheiden en omwille van het hypoglykemierisico bij zuigelingen is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met glimepiride.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar

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

De invloed van glimepiride op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werd niet onderzocht.

Het concentratie- en reactievermogen van de patiënt kan verstoord zijn door hypo- of hyperglykemie of bijvoorbeeld door een visusstoornis. Dit kan een risico inhouden in situaties waarin deze vermogens buitengewoon belangrijk zijn (bv. het besturen van voertuigen of het bedienen van machines).

Patiënten dienen te worden geadviseerd maatregelen te nemen ter voorkoming van hypoglykemie tijdens het autorijden. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die zich onvoldoende of niet bewust zijn van de waarschuwingstekens van hypoglykemie of frequente episodes van hypoglykemie hebben. Onder deze omstandigheden dient te worden overwogen of het raadzaam is een voertuig te besturen of machines te bedienen.

#### 4.8. Bijwerkingen

Op basis van de ervaring met glimepiride en andere sulfonylurea dienen de volgende bijwerkingen uit klinische onderzoeken te worden vermeld. De bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende incidentie:

Frequentie schattingen:

Zeer vaak (> 1/10),

Vaak (> 1/100, < 1/10),

Soms (> 1/1000, < 1/100),

Zelden (> 1/10 000, < 1/1000),

Zeer zelden (< 1/10 000), frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Zelden:* trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytose, erythrocytopenie, hemolytische anemie en pancytopenie. Deze veranderingen zijn in het algemeen reversibel na het staken van het geneesmiddel.

*Niet bekend:* ernstige trombocytopenie met minder dan 10.000 bloedplaatjes/ $\mu$ l en trombocytopenische purpura.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Zeer zelden:* allergische vasculitis, lichte overgevoeligheidsreacties kunnen ernstig worden en gepaard gaan met dyspneu, bloeddrukdaling en soms shock.

*Frequentie onbekend:* kruisallergeniciteit met sulfonylurea, sulfonamiden of verwante stoffen is mogelijk.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Zelden:* hypoglykemie.

Deze hypoglykemische reacties die gewoonlijk onmiddellijk optreden, kunnen ernstig zijn en kunnen niet altijd gemakkelijk worden gecorrigeerd. Het ontstaan van dergelijke reacties hangt, zoals met alle hypoglykemische behandelingen, af van individuele factoren zoals voedingsgewoontes en dosis (zie rubriek 4.4).

### **Oogaandoeningen**

*Frequentie onbekend:* visusstoornissen van voorbijgaande aard kunnen vooral aan het begin van de behandeling optreden door veranderingen in de bloedsuikerspiegels.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Zelden:* dysgeusie.

*Zeer zelden:* misselijkheid, braken, diarree, drukkend of vol gevoel in de maag en abdominale pijn. Deze effecten leiden zelden tot beëindiging van de behandeling.

### **Lever- en galaandoeningen**

*Zeer zelden:* leverfunctiestoornissen (bv. met cholestase en geelzucht), hepatitis en leverfalen.

*Frequentie onbekend:* verhoogde leverenzymen.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zelden:* alopecia.

*Frequentie onbekend:* overgevoeligheidsreacties van de huid zoals jeuk, huiduitslag, urticaria en lichtovergevoeligheid.

### **Onderzoeken**

*Zelden:* gewichtstoename.

*Zeer zelden:* daling van het serumnatriumgehalte.

### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **4.9. Overdosering**

##### Symptomen

Na inname van een overdosis kan hypoglykemie optreden die 12 tot 72 uur kan aanhouden en terugkomen na een aanvankelijk herstel. De symptomen kunnen pas 24 uur na inname optreden. In het algemeen is observatie in het ziekenhuis aanbevolen. Misselijkheid, braken en epigastrische pijn kunnen optreden. De hypoglykemie gaat in het algemeen gepaard met neurologische symptomen zoals rusteloosheid, tremor, visusstoornissen, coördinatieproblemen, slaperigheid, coma en convulsies.

##### Behandeling

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door het opwekken van braken en vervolgens water of limonade met geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxeermiddel) te drinken. Bij inname van grote hoeveelheden is een maagspoeling aangewezen, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en natriumsulfaat. Bij een (ernstige) overdosis is opname op een afdeling voor intensieve zorgen aangewezen. Start zo snel mogelijk de toediening van glucose, indien nodig met een intraveneuze bolusinjectie van 50 ml of een 50 % oplossing, gevolgd door een infusie van een 10 % oplossing met strikte controle van de bloedsuiker. Verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

##### Pediatrische patiënten

Vooraf bij de behandeling van hypoglykemie door accidentele inname van gimepiride door zuigelingen en jonge kinderen dient de toegediende glucosedosis nauwgezet te worden gecontroleerd om gevaarlijke hyperglykemie te voorkomen. De bloedsuiker dient nauwgezet te worden gecontroleerd.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende middelen excl. insulines: sulfonyleurea.

ATC-code: A10B B12

Gimepiride is een oraal werkzame bloedsuikerverlagende stof uit de sulfonyleureumgroep. Het kan worden gebruikt bij niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

##### Werkingsmechanisme

De werking van gimepiride berust voornamelijk op de stimulatie van de insulineafgifte door bètacellen in de pancreas.

Zoals met andere sulfonyleurea berust dit effect op de verhoogde gevoeligheid van de bètacellen van de pancreas voor de fysiologische glucosestimulus. Bovendien lijkt gimepiride een uitgesproken extrapancreatisch effect te hebben dat ook wordt vooropgesteld voor andere sulfonyleurea.

##### **Insulineafgifte**

Sulfonyleurea regelen de insulinesecretie door het afsluiten van het ATP-gevoelige kaliumkanaal in het bètacelmembraan. Het afsluiten van het kaliumkanaal induceert depolarisatie van de bètacel en resulteert - door het openen van de calciumkanalen - in een verhoogde calciuminstroming in de cel.

Dit leidt tot insulineafgifte via exocytose.



Glimepiride bindt met een hoge uitwisselingssnelheid aan eiwit van het bètacelmembraan dat geassocieerd is met het ATP-gevoelige kaliumkanaal maar verschilt van de gebruikelijke sulfonylureumbindingsplaats.

### **Extrapancreatische activiteit**

De extrapancreatische effecten bestaan bijvoorbeeld uit een verhoogde gevoeligheid van het perifere weefsel voor insuline en een verlaagde insulineopname door de lever.

De glucoseopname uit het bloed in de perifere spier- en vetweefsels gebeurt via speciale transporteiwitten in het celmembraan. Het glucosetransport in deze weefsels is de snelheidsbeperkende stap van het glucoseverbruik. Glimepiride verhoogt heel snel het aantal actieve glucosetransportmoleculen in de plasmamembranen van spier- en vetcellen, resulterend in een gestimuleerde glucoseopname.

Glimepiride verhoogt de activiteit van de glycosylfosfatidylinositol-specifieke fosfolipase C, dit zou gecorreleerd kunnen zijn met een geneesmiddelgeïnduceerde lipogenese en glycogenese in geïsoleerde vet- en spiercellen.

Glimepiride remt de aanmaak van glucose in de lever door verhoging van de intracellulaire concentratie van fructose-2,6-bifosfaat, waardoor op zijn beurt de gluconeogenese wordt geremd.

### **Algemeen**

Bij gezonde personen bedraagt de minimaal doeltreffende orale dosis ongeveer 0,6 mg. Het effect van glimepiride is dosisafhankelijk en herhaalbaar. De fysiologische respons op acute lichaamsbeweging, m.n. reductie van de insulinesecretie, blijft aanwezig bij het gebruik van glimepiride.

Er was geen significant effectverschil bij inname van het geneesmiddel onmiddellijk of 30 minuten vóór een maaltijd. Bij diabetespatiënten kan met één dosis per dag een goede metabole controle worden bereikt gedurende 24 uur.

Hoewel de hydroxymetabooliet van glimepiride een kleine, maar significante daling van de serumglucosespiegel veroorzaakt bij gezonde personen, is hij goed voor slechts een klein gedeelte van het totale effect van het geneesmiddel.

### **Combinatietherapie met metformine**

In één studie werd bij patiënten die onvoldoende onder controle waren onder de maximumdosis metformine, een betere metabole controle aangetoond met een concomitante glimepiridebehandeling vergeleken met een metforminemonotherapie.

### **Combinatietherapie met insuline**

De gegevens over een combinatietherapie met insuline zijn beperkt. Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met de maximale glimepiridedosis, kan een concomitante insulinerapie worden ingesteld. In twee studies werd met de combinatietherapie een vergelijkbare verbetering van de metabole controle bereikt. In de combinatietherapie was echter een lagere gemiddelde insulinedosis vereist.

### Speciale populaties

#### **Pediatrische patiënten**

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

Zowel glibepride als metformine vertoonden een significante daling ten opzichte van de uitgangswaarde van HbA<sub>1c</sub> (glibepride -0,95 (se 0,41); metformine -1,39 (se 0,40)). Glibepride bereikte echter niet de criteria van non-inferioriteit van metformine in de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarden van HbA<sub>1c</sub>. Het verschil tussen de behandelingen was 0,44% ten voordele van metformine. De bovengrens (1,05) van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil was niet beneden de 0,3% non-inferioriteitsmarge.

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

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van glibepride volledig. De inname van voedsel heeft geen relevante invloed op de absorptie, alleen de absorptiesnelheid is iets vertraagd. De maximumserumconcentraties ( $C_{max}$ ) worden ongeveer 2,5 uur na orale inname bereikt (gemiddeld 0,3 µg/ml tijdens herhaalde doses van 4 mg per dag) en er bestaat een lineair verband tussen de dosis en zowel  $C_{max}$  als AUC (gebied onder de plasmaverdwijningskromme).

### Distributie

Glibepride heeft een zeer laag distributievolume (ongeveer 8,8 liter) dat bij benadering gelijk is aan de albuminedistribueruimte, hoge eiwitbinding (>99%), en een lage klaring (ongeveer 48 ml/min). Bij dieren wordt glibepride in de melk uitgescheiden. Glibepride wordt getransporteerd naar de placenta. Passage van de bloed-hersenbarrière is laag.

### Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde dominante halveringstijd die relevant is voor de serumconcentraties bij herhaalde doses bedraagt ongeveer 5 tot 8 uur. Na hoge doses werden iets langere halveringstijden waargenomen.

Na een eenmalige dosis radioactief glibepride werd 58% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine, en 35% in de feces. Er werd in de urine geen onveranderde stof teruggevonden. Twee metabolieten – hoogst waarschijnlijk door het levermetabolisme (het belangrijkste enzym is CYP2C9) – werden in de urine en de feces geïdentificeerd: het hydroxy- en het carboxyderivaat. Na orale toediening van glibepride, bedroegen de halveringstijden respectievelijk 3 tot 6 en 5 tot 6 uur.

De vergelijking van één enkele en herhaalde dosering eenmaal per dag toonde geen significante verschillen in de farmacokinetiek, en de intra-individuele variabiliteit was heel laag. Er was geen relevante accumulatie.

### Speciale populaties

De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen evenals bij jongere en oudere (ouder dan 65 jaar) patiënten. Bij patiënten met een lage creatinineklaring, bestond er een tendens tot een verhoging van de glibeprideklaring en een verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogstwaarschijnlijk ten gevolge van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding. De renale eliminatie van de twee metabolieten was verstoord. Globaal wordt bij dergelijke patiënten geen bijkomend accumulatie-risico verwacht.

De farmacokinetiek bij vijf niet-diabetespatiënten na een galwegoperatie was vergelijkbaar met die bij gezonde personen.

### Pediatrische patiënten

Een onderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van een 1 mg enkelvoudige dosering van glimepiride onder gevoelde omstandigheden bij 30 pediatrische 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 preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische effecten werden waargenomen bij blootstellingen die aanzienlijk hoger waren dan de maximale blootstellingen bij de mens en waren niet relevant bij klinisch gebruik of waren toe te schrijven aan de farmacodynamische werking (hypoglykemie) van de verbinding. Deze bevinding is gebaseerd op de conventionele veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, en reproductietoxiciteitsstudies. In deze laatste (rond embryotoxiciteit, teratogeniciteit en ontwikkelingstoxiciteit) werden de waargenomen bijwerkingen als secundair beschouwd aan de hypoglykemische effecten geïnduceerd door de verbinding bij het moederdier en haar nakomelingen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

*2mg tabletten:*

Lactosemonohydraat  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Povidon K30  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Geel ijzeroxide (E 172),  
Indigokarmijn (E 132)

*3 mg tabletten:*

Lactosemonohydraat  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Povidon K30  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Geel ijzeroxide (E 172).

*4 mg tabletten:*

Lactosemonohydraat  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Povidon K30  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Indigokarmijn (E 132).

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3. Houdbaarheid

Blister voor 2mg, 3mg en 4mg tabletten: 3 jaar.

Tablettencontainer voor 2mg, 3mg en 4mg tabletten: 30 maanden.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in transparante PVC/PE/PVDC/Aluminium blisters of verpakt in een witte PP-tabletcontainer met LDPE- of MDPE-deksel en ingevoegd in een doos of verpakt in een witte PP-tabletcontainer met LDPE- of MDPE-deksel.

Verpakkingsgrootten:

B blister: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 100x1 tabletten.

Tabletcontainer : 100, 250 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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 nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Glimepiride Sandoz 2 mg tabletten, - tablettencontainer : BE285747

Glimepiride Sandoz 2 mg tabletten - blisterverpakking : BE285756

Glimepiride Sandoz 3 mg tabletten, - tablettencontainer : BE285783

Glimepiride Sandoz 3 mg tabletten - blisterverpakking : BE285792

Glimepiride Sandoz 4 mg tabletten, - tablettencontainer : BE285801

Glimepiride Sandoz 4 mg tabletten - blisterverpakking : BE285817

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

A. Datum van eerste vergunning : 07/08/2006

B. Datum van hernieuwing van de vergunning :

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

Goedkeuringsdatum: 01/2020