1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glimepiride Sandoz 1, tabletten 1 mg
Glimepiride Sandoz 2, tabletten 2 mg
Glimepiride Sandoz 3, tabletten 3 mg
Glimepiride Sandoz 4, tabletten 4 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg glimepiride.
Elke tablet bevat 2 mg glimepiride.
Elke tablet bevat 3 mg glimepiride.
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.

1 mg tabletten
Roze, licht gevlekte, langwerpige, platte tabletten met afgeplatte randen, een deelstreep op beide zijden en de inscriptie “G1” aan een zijde.

2 mg tabletten
Groene, licht gevlekte, langwerpige, platte tabletten met afgeplatte randen, een deelstreep op beide zijden en de inscriptie “G2” aan een zijde.

3 mg tabletten
Lichtgele, licht gevlekte, langwerpige, platte tabletten met afgeplatte randen, een deelstreep op beide zijden en de inscriptie “G3” aan een zijde.

4 mg tabletten
Blauwe, licht gevlekte, langwerpige, platte tabletten met afgeplatte randen, een deelstreep op beide zijden en de inscriptie “G4” aan een zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.
Als een lagere tabletsterkte beschikbaar is, dient deze gebruikt te worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Voor orale toediening.

De basis van effectieve behandeling van diabetes is een goed dieet, regelmatige lichaamsbeweging en regelmatige controle van bloed en urine. De tabletten of insuline kunnen niet compenseren als de patiënt zich niet aan het aanbevolen dieet houdt.

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

De aanvangsdosering is 1 mg glimepiride per dag. Als hiermee een goede instelling bereikt wordt, dient deze als de onderhoudsdosering voortgezet worden.

Voor de verschillende doseringsregimes zijn geschikte tabletsterktes beschikbaar.

Als de instelling onvoldoende is, dient de dosering stapsgewijs verhoogd te worden op geleide van stofwisselingsonderzoek, met intervallen van 1 tot 2 weken tussen elke stap tot 2, 3 of 4 mg per dag.

Een dosis van meer dan 4 mg glimepiride per dag geeft alleen in uitzonderlijke gevallen betere resultaten. De maximale aanbevolen dosering is 6 mg glimepiride per dag.

Bij patiënten die niet voldoende in te stellen zijn met de maximale dagelijkse dosis metformine kan gelijktijdige behandeling met glimepiride gestart worden.
Bij handhaving van de metformine dosering wordt de behandeling met glimepiride met een lage dosering gestart en omhoog getitreerd, afhankelijk van het gewenste niveau van metabole controle, tot de maximale dagelijkse dosering. De combinatietherapie dient gestart te worden onder strikt medisch toezicht.

Bij patiënten die niet voldoende in te stellen zijn met de maximale dagelijkse dosis glimepiride kan gelijktijdige behandeling met insuline gestart worden. Bij handhaving van de glimepiride dosering wordt de behandeling met insuline met een lage dosering gestart en omhoog getitreerd, afhankelijk van het gewenste niveau van metabole controle. De combinatietherapie dient gestart te worden onder strikt medisch toezicht.

Over het algemeen is een eenmaal daagse dosering glimepiride voldoende. Het wordt aanbevolen dat de dosis kort vóór of tijdens een behoorlijk ontbijt wordt ingenomen of - wanneer dit wordt overgeslagen - kort vóór of tijdens de eerste volledige maaltijd.

Wanneer een dosis wordt vergeten, dient de volgende dosis niet verhoogd te worden om dit te corrigeren.

Als een patiënt een hypoglykemische reactie heeft bij 1 mg glimepiride per dag, geeft dit aan dat de patiënt met een dieet alleen te reguleren is.

In de loop van de behandeling kan de behoefte aan glimepiride afnemen, aangezien verbeterde controle van de diabetes geassocieerd is met een verhoogde gevoeligheid voor insuline. Een tijdige verlaging van de dosering of staken van de behandeling dient daarom overwogen te worden om hypoglykemie te voorkomen. Een aanpassing van de dosering kan ook noodzakelijk zijn bij verandering van gewicht of levensgewoonten van de patiënt of bij andere omstandigheden die het risico op hypo- en hyperglykemie verhogen.

Overschakeling van andere orale antidiabetica naar glimepiride:
Overschakelen van andere orale antidiabetica naar glimepiride is in het algemeen mogelijk. Bij de overschakeling naar glimepiride dient rekening gehouden te worden met de sterkte en halfwaardetijd van het voorgaande geneesmiddel.

In sommige gevallen, vooral bij antidiabetica met een lange halfwaardetijd (bijv. chloorpropamide), is een wash-out van enkele dagen aan te bevelen om de kans op hypoglykemische reacties door additieve effecten te minimaliseren.

De aanbevolen aanvangsdosering is 1 mg glimepiride per dag. De dosering glimepiride kan stapsgewijs verhoogd worden op geleide van de respons op glimepiride, zoals eerder is beschreven.

Overschakeling van insuline naar glimepiride:
In uitzonderlijke gevallen, waarbij type 2 diabetische patiënten gereguleerd worden met insuline, kan een overschakeling naar glimepiride geïndiceerd zijn. Deze overschakeling dient onder strikte medische begeleiding te gebeuren.

Speciale populaties
Gebruik bij 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 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 ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Glimepiride dient niet te worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoening:
- overgevoeligheid voor glimepiride, andere sulfonylureum-derivaten of sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- diabetes mellitus type I,
- coma diabeticum,
- keto-acidose,
- ernstige nier- of leveraandoeningen (in geval van ernstige nier- of leveraandoeningen is een overschakeling naar insuline noodzakelijk).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Glimepiride moet direct vóór of tijdens een maaltijd ingenomen worden.

Glimepiride therapie kan tot hypoglykemie leiden wanneer maaltijden op onregelmatige tijden worden gegeten, of vooral wanneer zij worden overgeslagen. Mogelijke symptomen van hypoglykemie zijn o.a. hoofdpijn, hevige honger, misselijkheid, braken, vermoeidheid, slaperigheid, slaapstoornissen, rusteloosheid, agressie, verminderde concentratie, alertheid en reactietijd, depressie, verwarring, spraak- en visusafwijkingen, afasie, tremor, parese, gevoelsstoornissen, duizeligheid, hulpeloosheid, verlies van zelfbeheersing, delirium,

cerebrale convulsies, somnolentie en bewustzijnsverlies tot en met coma, oppervlakkige ademhaling en bradycardie.

Tevens kunnen tekenen van adrenerge contraregulatie voorkomen, zoals zweten, klamme huid, angst, tachycardie, hypertensie, palpitaties, angina pectoris en cardiale aritmieën.

Het klinische beeld van een ernstige aanval van hypoglykemie kan op een beroerte lijken. Symptomen kunnen vrijwel altijd direct gecontroleerd worden na onmiddellijke inname van koolhydraten (suiker). Kunstmatige zoetstoffen hebben geen effect.

Van andere sulfonylureumderivaten is bekend dat hypoglykemie terug kan komen, ondanks een aanvankelijk succesvolle behandeling.

Ernstige hypoglykemie of langdurende hypoglykemie, slechts tijdelijk onder controle gehouden met de gebruikelijke hoeveelheden suiker, vereisen onmiddellijke medische behandeling en soms ziekenhuisopname.

Factoren die het risico op hypoglykemie verhogen zijn:
- de onwil of (gebruikelijker bij oudere patiënten) de onmacht van de patiënt om de behandeling correct te volgen,
- ondervoeding, onregelmatige maaltijden of gemiste maaltijden of perioden van vasten,
- verandering van eetgewoonten,
- onbalans tussen fysieke activiteit en koolhydraat inname,
- alcoholgebruik, vooral in combinatie met gemiste maaltijden,
- nierinsufficiëntie,
- ernstige leverinsufficiëntie,
- overdosering met glimepiride,
- bepaalde niet-gecompenseerde afwijkingen van het endocriene systeem, die het koolhydraatmetabolisme of de contraregulatie van hypoglykemie beïnvloeden (zoals bijvoorbeeld bij bepaalde aandoeningen van de schildklierfunctie en bij de voorkwab van de hypofyse of een adrenocorticale insufficiëntie),
- gelijktijdige toediening van sommige andere preparaten (zie rubriek 4.5).

Behandeling met glimepiride vereist regelmatige controle van bloed- en urineglucosespiegels. Tevens wordt bepaling van de hoeveelheid geglycosyleerd hemoglobinegehalte aanbevolen.

Regelmatige controle van de lever en het bloedbeeld (vooral leukocyten en trombocyten) zijn vereist tijdens behandeling met glimepiride.

Een tijdelijke overschakeling naar insuline kan geïndiceerd zijn bij belastende situaties (bijv. ongelukken, spoedoperaties, infecties met koorts etc.).

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van glimepiride bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of bij dialysepatiënten. Overschakeling naar insuline is geïndiceerd bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Behandeling van patiënten met G6PD-deficientie 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-deficientie en dient een ander bloedglucose verlagend middel welke niet tot deze klasse behoort overwogen te worden.

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 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

Gelijktijdige toediening van glimepiride met bepaalde andere geneesmiddelen kan leiden tot ongewenste verhogingen en verlagingen van de bloedsuikerverlagende werking van glimepiride. Daarom dienen andere geneesmiddelen alleen genomen te worden met medeweten (of op voorschrift) van de arts.

Glimepiride wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 2C9 (CYP2C9). Het is bekend dat gelijktijdige toediening van CYP2C9 inducerende stoffen (bijv. rifampicine) of –remmers (bijv. fluconazol) het metabolisme beïnvloed.

Resultaten van een in de literatuur beschreven *in vivo* interactiestudie laten zien dat de glimepiride AUC ongeveer wordt verdubbelt door fluconazol, een van de krachtigste CYP2C9-remmers.

Op basis van de ervaringen met glimepiride en andere sulfonylureumpreparaten moeten de volgende interacties vermeld worden.

Versterking van het bloedsuikerverlagende effect en dus in sommige gevallen hypoglykemie kan voorkomen wanneer een 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 hormonen
- chlooramfenicol, bepaalde langwerkende sulfonamiden, tetracyclinen, quinolone antibiotica en claritromycine,
- coumarine-anticoagulantia
- fenfluramine
- disopyramide
- fibraten
- ACE-remmers
- fluoxetine, MAO-remmers
- allopurinol, probenecide, sulfinpyrazon
- sympathicolytica
- cyclofosfamide, trofosfamide en ifosfamide
- miconazol, fluconazol
- pentoxifylline (hoge dosering parenteraal)
- tritoqualine

Vermindering van het bloedsuikerverlagende effect en dus verhoogde bloedsuikerspiegels kan voorkomen wanneer een van de volgende geneesmiddelen wordt ingenomen, bijvoorbeeld:
- oestrogenen en 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

H_2-antagonisten, bètablokkers, clonidine en reserpine kunnen leiden tot versterking of vermindering van het bloedsuikerverlagende effect.

Onder invloed van sympathicolytiche geneesmiddelen zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine kunnen de tekenen van adrenerge contra-regulatie tegen hypoglykemie verminderd of totaal afwezig zijn.

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

Glimepiride kan de werking van coumarinederivaten zowel verminderen als versterken.

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 mortaliteit. Daarom moet de bloedsuikerspiegel zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de zwangerschap om het teratogene risico 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 bij de mens en omdat er een risico op hypoglykemie is bij zuigelingen, wordt borstvoeding ontraden tijdens de behandeling met glimepiride.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Het concentratie- en reactievermogen van de patiënt kan verminderd zijn als gevolg van hypoglykemie of hyperglykemie, of bijvoorbeeld door visusstoornissen. Dit kan een risico zijn in situaties waar dit vermogen van bijzonder belang is (bijv. autorijden of bediening van machines).

Patiënten dienen geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkómen tijdens het autorijden. Dit is vooral van belang bij diegenen die een verminderde of afwezige herkenning van waarschuwingssymptomen van hypoglykemie hebben, of die frequente episoden van hypoglykemie hebben. In deze omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is om autorijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak (>1/10),
Vaak (>1/100, <1/10),
Soms (>1/1.000, <1/100),
Zelden (>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, erytropenie, hemolytische 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/µl, en trombocytopenische purpura.

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: allergische vasculitis, milde overgevoeligheidsreacties die zich kunnen ontwikkelen tot ernstige reacties met dyspnoe, verlaging van de bloeddruk en soms shock.
Niet bekend: kruisovergevoeligheid 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 eenvoudig te corrigeren. Zoals met alle andere hypoglykemie-behandelingen hangt het ontstaan van dergelijke reacties af van individuele factoren zoals eetgewoonten en dosering (zie ook rubriek 4.4).

Oogaandoeningen
Niet bekend: voorbijgaande visusstoornissen als gevolg van veranderingen in de bloedsuikerspiegel, vooral bij aanvang van de behandeling.

Maagdarmstelselaandoeningen
Zelden: dysgeusie.

Zeer zelden: misselijkheid, braken, diarree, drukgevoel of vol gevoel in de maag en buikpijn. Deze effecten leiden zelden tot het staken van de therapie.

Lever- en galaandoeningen
Zeer zelden: leverfunctiestoornissen (bijv. met cholestase en geelzucht), hepatitis en leverfalen.
Niet bekend: een verhoging van de leverenzymen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: alopecia.
Niet bekend: overgevoeligheidsreacties van de huid, zoals jeuk, uitslag, urticaria en overgevoeligheid voor licht.

Onderzoeken
Zelden: gewichtstoename.
Zeer zelden: daling van natriumserumconcentraties.

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 inname van een overdosis kan hypoglykemie optreden, die 12 tot 72 uur kan aanhouden en kan terugkeren na aanvankelijk herstel. Symptomen hoeven niet op te treden tot en met 24 uur na inname. Observatie in een ziekenhuis wordt gewoonlijk aangeraden. Misselijkheid, braken en buikpijn kunnen optreden. Hypoglykemie kan in het algemeen gepaard gaan met neurologische symptomen, zoals rusteloosheid, tremor, visusstoornissen, coördinatieproblemen, slaperigheid, coma en convulsies.

Zowel acute overdosering als langdurige behandeling met een te hoge dosis glimepiride kan leiden tot ernstige levensbedreigende hypoglykemie.

Behandeling
Zodra een overdosis glimepiride is vastgesteld, moet onmiddellijk een arts worden gewaarschuwd. De patiënt moet onmiddellijk suiker innemen, indien mogelijk in de vorm van glucose, tenzij een arts reeds de verantwoordelijkheid voor de behandeling van de overdosis op zich heeft genomen. Zorgvuldige controle is van essentieel belang totdat de arts ervan overtuigd is dat de patiënt buiten gevaar is. Men mag niet vergeten dat hypoglykemie na een eerste herstel kan terugkeren. Bij milde hypoglykemie bestaat de behandeling in eerste instantie uit orale glucose. Ernstige hypoglykemie vereist directe behandeling.

Significante overdosering van glimepiride en ernstige reacties met verschijnselen als bewustzijnsverlies of andere ernstige neurologische stoornissen zijn medische noodgevallen en vereisen onmiddellijke behandeling. Opname in een ziekenhuis op een intensive care afdeling is geïndiceerd.

Bij inname van grote hoeveelheden glimepiride is maagspoelen geïndiceerd, binnen 1 uur na inname, met achterlating van geactiveerde kool, natriumsulfaat en octreotide. 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 gedurende ten minste 24 uur. Als alternatief kan bij volwassenen de toediening van glucagon worden overwogen. Verder symptomatische behandelen.

In ernstige gevallen met een langdurig beloop kan de hypoglykemie, of het gevaar terug te vallen in hypoglykemie, verscheidene dagen aanhouden.

Pediatrische patiënten
Vooral bij de behandeling van hypoglykemie door accidentele inname van glimepiride bij kleuters en jonge kinderen moet de toegediende dosis glucose zorgvuldig gecontroleerd worden, om de mogelijkheid van gevaarlijke hyperglykemie te voorkomen. Bloedglucose dient zorgvuldig gecontroleerd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Bloedsuikerverlagende geneesmiddelen, exclusief insulines: sulfonylurea.
ATC-Code: A10B B12

Glimepiride is een oraal werkzame bloedsuikerverlagende stof en behoort tot de groep van sulfonylureumderivaten. Het kan gebruikt worden bij niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus.

Werkingsmechanisme:
Glimepiride werkt voornamelijk door de stimulatie van insuline-secretie door de bèta-cellen van de pancreas.

Zoals bij andere sulfonylureumderivaten is dit effect gebaseerd op een verhoogde gevoeligheid van de bèta-cellen van de pancreas voor de fysiologische glucose-stimulans. Glimepiride lijkt ook een uitgesproken extra-pancreatisch effect te hebben, dit wordt ook verondersteld voor andere sulfonylureumderivaten.

Insuline-secretie
Sulfonylureumderivaten reguleren insuline-secretie door het ATP-gevoelige kaliumkanaal in het bèta-celmembraan te sluiten. Het sluiten van het kaliumkanaal induceert depolarisatie van de bèta-cel en resulteert - door het openen van calciumkanalen - in een verhoogde calcium-influx in de cel.
Dit leidt tot insuline-secretie door exocytose.

Glimepiride bindt met een hoge uitwisselingssnelheid aan een bèta-celmembraan eiwit. Deze is geassocieerd met het ATP-gevoelige kaliumkanaal, maar is verschillend van de gebruikelijke sulfonylureum bindingsplaats.

Extra-pancreatische activiteit
De extra-pancreatische effecten zijn bijvoorbeeld verhoogde insulinegevoeligheid van de perifere weefsels en een afname van de insuline opname door de lever.

De opname van glucose uit het bloed in de perifere spier- en vetweefsels gebeurt via speciale transporteiwitten in de celmembraan. Het transport van glucose binnen deze weefsels is de snelheidsbepalende stap bij het gebruik van glucose. Glimepiride verhoogt zeer snel het aantal

actieve glucose transportmoleculen in de plasmamembranen van spier- en vetcellen wat resulteert in stimulatie van de glucoseopname.

Glimepiride verhoogt de activiteit van de glycosylfosfatidylinositol-specifieke fosfolipase C, wat gecorreleerd kan worden met de geneesmiddelgeïnduceerde lipogenese en glycogenese in geïsoleerde vet- en spiercellen.

Glimepiride remt de glucoseproductie in de lever door de intracellulaire concentratie van fructose-2,6 bifosfaat te verhogen, welke vervolgens de gluconeogenese remt.

Algemeen
Bij gezonde personen was de minimale effectieve orale dosis ongeveer 0,6 mg. Het effect van glimepiride is dosisafhankelijk en is reproduceerbaar. De fysiologische respons op acute lichaamsbeweging -reductie van de insuline-afscheiding blijft aanwezig tijdens de glimepiride therapie.

Er was geen significant verschil qua effect tussen inname van het geneesmiddel, of dit 30 minuten of direct voor de maaltijd was. Bij diabetespatiënten geeft een enkele dosis een goede metabole controle gedurende 24 uur.

Hoewel de hydroxymetaboliet van glimepiride een kleine maar significante daling in serumglucose gaf bij gezonde personen, is deze slechts verantwoordelijk voor een klein deel van het totale geneesmiddel effect.

Combinatietherapie met metformine
Eén studie liet een verbeterde metabole controle zien bij combinatietherapie met glimepiride vergeleken met metformine alleen, bij patiënten die niet voldoende in te stellen zijn met de maximale dosering van metformine.

Combinatietherapie met insuline
Gegevens over combinatietherapie met insuline zijn beperkt.
Gelijktijdige insuline therapie kan gestart worden bij patiënten die niet voldoende in te stellen zijn met de maximale dosering van glimepiride. In twee studies behaalde deze combinatie dezelfde verbetering van metabole controle als insuline alleen. Er was echter een lagere gemiddelde dosis insuline nodig bij combinatietherapie.

<u>Speciale populaties</u>

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
De biologische beschikbaarheid van glimepiride na orale toediening is compleet. Inname van voedsel heeft geen relevante invloed op de absorptie; alleen de absorptiesnelheid is enigszins gedaald. De maximale serumconcentraties (C_{max}) worden ongeveer 2,5 uur na orale inname bereikt (gemiddeld 0,3 µg/ml bij een herhaalde dosering van 4 mg per dag) en de relatie tussen dosering en zowel C_{max} als AUC (area under the time/concentration curve) is lineair.

Distributie
Glimepiride heeft een erg laag distributievolume (ongeveer 8,8 liter) dat bij benadering gelijk is aan de albumine distributieruimte, hoge eiwitbinding (>99%) en een lage klaring (ongeveer 48 ml/min).
Bij dieren wordt glimepiride uitgescheiden in de melk. Glimepiride passeert de placenta. De passage door de bloed-hersen barrière is laag.

Biotransformatie en eliminatie
De gemiddelde dominante serumhalfwaardetijd, die relevant is voor de serumconcentraties bij herhaalde toediening, is ongeveer 5 tot 8 uur. Een iets langere halfwaardetijd werd gezien na hogere doses.

Na een enkele dosis radioactief gelabelde glimepiride werd 58% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 35% in de ontlasting. Er is geen ongewijzigde stof gevonden in de urine. Er zijn twee metabolieten geïdentificeerd – waarschijnlijk het resultaat van levermetabolisme (belangrijkste enzym is CYP2C9) - in zowel de urine als de ontlasting: de hydroxyderivaat en de carboxyderivaat. Na orale toediening van glimepiride waren de effectieve halfwaardetijden van deze metabolieten respectievelijk 3 tot 6 en 5 tot 6 uur.

Vergelijking van een enkele en een herhaalde eenmaal daagse dosering lieten geen significante verschillen in farmacokinetiek zien en de intra-individuele variatie was erg laag. Er was geen relevante cumulatie.

Speciale populaties
De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen, evenals bij jonge en oudere (ouder dan 65 jaar) patiënten. Bij patiënten met een lage creatineklaring bestond de tendens tot verhoging van de klaring van glimepiride en een verlaging van de gemiddelde serumconcentraties. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding. De renale eliminatie van de twee metabolieten was verminderd. In het algemeen wordt er geen additioneel risico op accumulatie verwacht bij dergelijke patiënten.

De farmacokinetiek in vijf niet-diabeten 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), Cmax en t1/2 waarden, die vergelijkbaar zijn met waarden die al eerder in volwassenen zijn geobserveerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De waargenomen preklinische effecten vonden plaats 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 bevinding is gebaseerd op conventionele veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductietoxiciteitsstudies. 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 bij de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

1 mg tabletten:
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Povidon K30
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E 172)

2 mg 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
Indigo karmijn (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking:
1 mg tabletten:

2 jaar

2 mg, 3 mg en 4 mg tabletten:
2 jaar

Tabletflacon:
1 mg tabletten:
2 jaar

2 mg, 3 mg en 4 mg tabletten:
2 jaar

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 zijn verpakt in een witte PP-tabletflacon met LDPE of MDPE deksel in een doos, of zijn verpakt in een witte PP-tabletflacon met LDPE of MDPE deksel.

Verpakkingsgrootten:
Blister: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 100x1 tabletten.
Tabletflacon: 100, 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht .

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Glimepiride Sandoz 1, tabletten 1 mg, is geregistreerd onder nummer: RVG 32745
Glimepiride Sandoz 2, tabletten 2 mg, is geregistreerd onder nummer: RVG 32746
Glimepiride Sandoz 3, tabletten 3 mg, is geregistreerd onder nummer: RVG 32747
Glimepiride Sandoz 4, tabletten 4 mg, is geregistreerd onder nummer: RVG 32748

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: 09 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.9 en 6.6: 3 juli 2025