

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLIMEPIRIDE ANGENERICO 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride.

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 103,3 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Nei casi in cui sia disponibile si deve usare un dosaggio inferiore.

Compresa di colore verde chiaro, oblunga, piatta, con linea di incisione su un lato con la sigla G | 2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

GLIMEPIRIDE ANGENERICO è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, quando la dieta, l'esercizio fisico e la riduzione di peso corporeo da soli non sono sufficienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per uso orale.

Alla base di un trattamento ottimale del diabete ci deve essere una dieta controllata, un appropriato esercizio fisico, oltre al sistematico controllo della glicemia e della glicosuria. Gli effetti negativi, determinati dal non rispetto della dieta, non possono essere compensati dalla somministrazione delle compresse o dall'insulina.

La scelta della dose è legata alla determinazione del glucosio ematico ed urinario.

La dose iniziale è di 1 mg di glimepiride al giorno. Se l'equilibrio metabolico è soddisfacente questa dose deve essere adottata come terapia di mantenimento.

Per i vari regimi posologici sono disponibili compresse con idoneo dosaggio. Se la regolazione non è soddisfacente, la dose deve essere aumentata in base al controllo glicemico in modo graduale con un intervallo di circa 1-2 settimane fino a 2, 3 o 4 mg di glimepiride al giorno.

Dosi giornaliere superiori a 4 mg di glimepiride determinano un migliore effetto terapeutico solo in casi eccezionali. La dose massima giornaliera raccomandata è 6 mg di glimepiride.

Nei pazienti non controllati adeguatamente con la dose giornaliera massima di metformina, è possibile iniziare una terapia concomitante con glimepiride. Mentre si mantiene costante la dose di metformina, si inizia la terapia con glimepiride con dosi basse, aumentando tali dosi fino al raggiungimento del compenso metabolico desiderato, fino alla dose massima giornaliera. La terapia in associazione deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

Se necessario, nei pazienti non controllati adeguatamente con la dose giornaliera massima di GLIMEPIRIDE ANGENERICO è possibile iniziare una terapia concomitante con insulina. Mentre si mantiene costante la dose di glimepiride, si inizia il trattamento con insulina con dosi basse, aumentando tali dosi fino al raggiungimento del compenso metabolico. La terapia in associazione deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

Normalmente una singola dose giornaliera di glimepiride è sufficiente. Si raccomanda l'assunzione immediatamente prima o durante una abbondante prima colazione al mattino, e se ciò non avvenisse, immediatamente prima o durante il primo pasto principale.

Nel caso ci si dimentichi di assumere una dose non si deve correggere la dimenticanza assumendo successivamente una dose maggiore.

Se un paziente manifesta una reazione ipoglicemica con 1 compressa di glimepiride da 1 mg, questo significa che tale paziente può essere controllato con la sola dieta.

Durante il trattamento, qualora un migliore controllo del diabete sia associato ad una aumentata sensibilità all'insulina, la richiesta di glimepiride può diminuire. Per evitare ipoglicemia si deve pertanto considerare opportuno ridurre per un poco di tempo la dose o interrompere la terapia.

Possono essere necessari anche correzioni della dose, in caso di modificazione di peso del paziente o di un cambiamento nello stile di vita, o nel caso in cui altri fattori incrementino il rischio di ipoglicemia o iperglicemia.

Passaggio da altri agenti ipoglicemizzanti orali a Glimepiride Angenerico

Generalmente si può effettuare il passaggio da altri ipoglicemizzanti orali a Glimepiride Angenerico. Per il passaggio a Glimepiride Angenerico devono essere presi in considerazione il dosaggio e l'emivita del precedente medicinale. In alcuni casi, specialmente con gli antidiabetici con lunga emivita (per esempio clorpropamide), un periodo di interruzione di alcuni giorni è

opportuno al fine di minimizzare i rischi di reazioni ipoglicemiche dovute agli effetti additivi. La dose iniziale raccomandata è 1 mg di glimepiride al giorno. La dose di glimepiride può essere incrementata gradualmente in base alla risposta terapeutica, come indicato in precedenza.

Passaggio dall'insulina a Glimepiride Angenerico In casi eccezionali di pazienti affetti da diabete tipo 2, precedentemente controllati con insulina, può essere indicato passare all'uso di Glimepiride Angenerico.

Questo cambiamento di terapia deve essere eseguito sotto stretto controllo medico.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica o renale:

Vedere paragrafo 4.3.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono dati disponibili sull'uso di glimepiride in pazienti di età inferiore a 8 anni. Per i bambini di età compresa tra 8 a 17 anni, ci sono dati limitati su glimepiride in monoterapia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

I dati disponibili sulla sicurezza ed efficacia sono insufficienti nella popolazione pediatrica e pertanto tale uso non è raccomandato.

Metodo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite senza masticare con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

La glimepiride è controindicata nei pazienti con le seguenti condizioni:

- ipersensibilità alla glimepiride, altre sulfaniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- diabete mellito di tipo 1;
- coma diabetico;
- chetoacidosi
- gravi disturbi della funzionalità renale o epatica. In caso di gravi disturbi della funzione renale o epatica, è richiesta una sostituzione con insulina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Glimepiride Angenerico deve essere assunto poco prima o durante un pasto.

In caso di pasti a intervalli irregolari o completamente saltati, il trattamento con Glimepiride Angenerico può determinare ipoglicemia. I possibili sintomi dell'ipoglicemia comprendono: cefalea, appetito vorace, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietezza, aggressività, difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato di vigilanza e del tempo di reazione, depressione, confusione, disturbi della parola e della vista, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, capogiri, debolezza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di coscienza fino ed incluso il coma, respirazione superficiale e bradicardia.

Inoltre possono essere presenti segni della contro-regolazione adrenergica quali sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris ed aritmie cardiache.

Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un accidente cerebrovascolare.

I sintomi possono quasi sempre essere prontamente controllati con l'assunzione immediata di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali non hanno effetto.

L'esperienza con altre sulfaniluree indica che l'ipoglicemia può ricomparire nonostante un successo iniziale della terapia.

In caso di ipoglicemia grave o protratta oltre un certo periodo, controllata solo temporaneamente con l'usuale quantità di zucchero, si richiede immediato trattamento medico e occasionalmente ospedalizzazione.

I fattori che favoriscono l'ipoglicemia includono:

- scarsa cooperazione o (più comunemente nei pazienti anziani) incapacità del paziente a cooperare
- malnutrizione, irregolarità nell'orario dei pasti, pasti omessi o periodi di digiuno
- modifiche della dieta
- squilibrio tra attività fisica e assunzione di carboidrati
- consumo di alcolici, in particolare se concomitante a mancato consumo del pasto
- compromissione della funzionalità renale
- grave disfunzione epatica
- sovradosaggio di Glimepiride Angenerico
- alcuni disturbi non compensati del sistema endocrino che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla contro-regolazione dell'ipoglicemia (come ad esempio in alcuni disturbi della funzione tiroidea e dell'ipofisi anteriore o nell'insufficienza surrenalica)
- contemporanea somministrazione di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con Glimepiride Angenerico richiede controlli regolari dei livelli di glucosio ematico e urinario. Inoltre si raccomanda la determinazione della percentuale di emoglobina glicosilata.

Regolari controlli ematici (specialmente dei leucociti e dei trombociti) e della funzionalità epatica sono necessari durante il trattamento con Glimepiride Angenerico .

In situazioni stressanti (quali ad esempio accidenti, operazioni chirurgiche, malattie febbrili, ecc.) può essere indicato passare temporaneamente alla terapia insulinica.

Non esistono esperienze circa l'uso di Glimepiride Angenerico in pazienti con compromissione della funzionalità epatica grave e in pazienti dializzati. In pazienti con gravi compromissioni renali o epatiche è indicato passare alla terapia insulinica.

Il trattamento con sulfaniluree in pazienti con deficit di G6PD può portare ad anemia emolitica. Dal momento che glimepiride appartiene alla classe delle sulfaniluree, cautela deve essere utilizzata nei pazienti con deficit di G6PD e deve essere considerata un'alternativa terapeutica non sulfanilureica.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di glimepiride e alcuni altri medicinali può provocare sia aumenti che diminuzioni indesiderate dell'effetto ipoglicemico di glimepiride. Per tale ragione l'assunzione di altri medicinali deve avvenire solo dopo averne informato il medico (o dietro sua prescrizione).

La glimepiride viene metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). È noto che la somministrazione concomitante di induttori del CYP2C9 (ad es. rifampicina) o suoi inibitori (ad es. fluconazolo) influisce su tale metabolismo.

I risultati di uno studio di interazione *in vivo*, riportato in letteratura, indicano che l'AUC del glimepiride viene aumentata di circa il doppio dal fluconazolo, uno dei più potenti inibitori del CYP2C9.

Sulla base dell'esperienza con glimepiride ed altre sulfaniluree devono essere menzionate le seguenti interazioni:

Aumento dell'azione ipoglicemizzante e, quindi, in qualche caso ipoglicemia, può verificarsi se uno dei seguenti medicinali viene assunto in concomitanza con glimepiride:

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone
- insuline e altri prodotti antidiabetici, come metformina
- salicilati e acido para-amino-salicilico
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili
- cloramfenicolo, alcune sulfonamidi ad azione protratta, tetracicline, antibiotici chinolonici e claritromicina
- anti-coagulanti cumarinici
- fenfluramina
- disopiramide
- fibrati
- ACE-inibitori
- Fluoxetina, MAO inibitori
- allopurinolo, probenecid, sulfimpirazone
- simpaticolitici
- ciclofosfamidi, trofosfamidi e ifosfamidi
- miconazolo, fluconazolo
- pentossifillina (alte dosi parenterali)
- tritoqualina

Un decremento dell'azione ipoglicemizzante della glimepiride e un conseguente deterioramento dei livelli di glucosio può verificarsi quando insieme a glimepiride si assume uno dei seguenti medicinali:

- estrogeni e progestinici
- saluretici e diuretici tiazidici
- agenti che stimolano la tiroide e glucocorticoidi
- derivati della fenotiazina, clorpromazina
- adrenalina e simpaticomimetici
- acido nicotinico (a dosi elevate) e derivati dell'acido nicotinico
- lassativi (dopo un uso protratto)
- fenitoina, diazossido
- glucagone, barbiturici, rifampicina
- acetazolamide.

Gli H₂-antagonisti, i beta-bloccanti, la clonidina e la reserpina possono indurre sia potenziamento che diminuzione dell'effetto di riduzione dei livelli glicemici.

Durante il trattamento con farmaci simpaticolitici quali i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni della contro-regolazione adrenergica all'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti.

L'assunzione di alcool può potenziare o ridurre l'azione ipoglicemizzante della glimepiride in un modo non prevedibile.

La glimepiride può sia potenziare che ridurre gli effetti dei derivati cumarinici.

Il colesevelam si lega alla glimepiride e riduce l'assorbimento della glimepiride dal tratto gastro-intestinale. Non è stata osservata nessuna interazione quando la glimepiride è stata assunta 4 ore prima del colesevelam. Perciò la glimepiride deve essere assunta almeno 4 ore prima del colesevelam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati al diabete

Livelli anormali di glucosio nel sangue durante la gravidanza sono associati ad una più elevata incidenza di anomalie congenite e mortalità perinatale. I livelli di glucosio nel sangue devono quindi essere monitorati attentamente nel corso della gravidanza al fine di evitare il rischio teratogeno. In queste circostanze è richiesto l'impiego di insulina. Le pazienti che desiderano prendere in considerazione una gravidanza devono informarne il medico.

Rischi correlati alla glimepiride

Non sono disponibili dati sufficienti sull'impiego della glimepiride in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva probabilmente correlata all'azione farmacologica (ipoglicemia) della glimepiride (vedere paragrafo 5.3).

Di conseguenza, glimepiride non deve essere assunta durante l'intero periodo della gravidanza. Se la paziente in terapia con glimepiride, sta pianificando una gravidanza o nel caso in cui venga accertata una gravidanza, il trattamento deve essere cambiato appena possibile con una terapia con insulina.

Allattamento

Non è noto se avvenga escrezione nel latte umano materno. Glimepiride viene escreta nel latte di ratto. Poiché altre sulfaniluree vengono escrete nel latte umano materno e poiché sussiste il rischio di ipoglicemia nei lattanti, l'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con glimepiride.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può essere compromessa a causa della ipoglicemia o della iperglicemia, o per esempio a causa di disturbi della vista. Ciò può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di speciale importanza (ad esempio nella guida di autoveicoli o nell'uso di macchinari).

I pazienti devono essere avvertiti di prendere delle precauzioni al fine di evitare l'insorgenza di ipoglicemia mentre si trovano alla guida di veicoli. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con ridotta o assente abilità nel riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia o che hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze è necessario considerare se sia opportuno guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse, derivate da evidenze cliniche in base all'esperienza con Glimepiride Angenerico e con altre sulfaniluree, sono elencate di seguito classificate per sistemi e organi ed in ordine di incidenza decrescente:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, eritropenia, anemia emolitica e pancitopenia, che sono generalmente reversibili dopo la sospensione della terapia.

Non nota: grave trombocitopenia con un numero di piastrine inferiore a 10.000/ μ l e porpora trombocitopenica.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: vasculite leucocitoclastica, lievi reazioni di ipersensibilità che possono evolvere in reazioni gravi con dispnea, calo della pressione sanguigna e occasionalmente shock.

Non nota: è possibile allergenicità incrociata con sulfaniluree, sulfonamidi o sostanze correlate.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: ipoglicemia

Queste reazioni ipoglicemiche sono per lo più immediate, possono essere gravi e non sono sempre facili da trattare. Come con tutte le altre terapie ipoglicemiche, l'insorgenza di tali reazioni dipende da fattori individuali, quali le abitudini alimentari e il dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio

Non nota: disturbi della vista temporanei si possono verificare specialmente all'inizio del trattamento a causa di alterazioni dei livelli di glucosio nel sangue.

Patologie gastrointestinali

Raro: disgeusia.

Molto raro: nausea, vomito, diarrea, distensione dell'addome, fastidio e dolore addominale, che richiedono raramente l'interruzione della terapia.

Patologie epatobiliari

Molto raro: funzione epatica anormale (es. colestasi e ittero), epatite e insufficienza epatica

Non nota: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: alopecia

Non nota: possono verificarsi reazioni di ipersensibilità della cute, quali prurito, eruzione cutanea, orticaria e fotosensibilità.

Esami diagnostici

Raro: aumento di peso

Molto raro: riduzione della concentrazione sierica del sodio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per ingestione di dosi eccessive può verificarsi uno stato di ipoglicemia che può durare dalle 12 alle 72 ore e che può manifestarsi nuovamente dopo un recupero iniziale. I sintomi possono non comparire fino a 24 ore

dall'assunzione. In generale è raccomandata l'osservazione in ambiente ospedaliero. Possono verificarsi nausea, vomito e dolore epigastrico. L'ipoglicemia può essere accompagnata generalmente da una sintomatologia neurologica come irrequietezza, tremori, disturbi della vista, problemi di coordinazione, sonnolenza, coma e convulsioni.

Trattamento

Il trattamento deve anzitutto impedire l'assorbimento del farmaco inducendo il vomito e successivamente bevendo acqua o limonata con carbone attivo (assorbente) e sodio solfato (lassativo). Nel caso sia stata ingerita una elevata quantità di farmaco, è indicata una lavanda gastrica e la somministrazione successiva di carbone attivato e sodio solfato. Nel caso di ingestione di dosi eccessive è indicata l'ospedalizzazione in reparto di terapia intensiva. Iniziare al più presto la somministrazione di glucosio, se necessario iniziare con 50 ml di una soluzione al 50% per via endovenosa in bolo seguita da una infusione di una soluzione al 10% tenendo sotto stretto controllo la glicemia. Successivamente si può eseguire un trattamento sintomatico.

Popolazione pediatrica

In particolare, nel trattare casi di ipoglicemia da accidentale assunzione di Glimepiride Angenerico da parte di lattanti e bambini piccoli, la dose di glucosio somministrata deve essere attentamente controllata per evitare la possibilità di causare una iperglicemia pericolosa. La glicemia deve essere attentamente controllata.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per la riduzione del glucosio nel sangue eccetto le insuline: sulfaniluree.

Codice ATC: A10BB12

La glimepiride è una sostanza ipoglicemizzante attiva per via orale appartenente al gruppo delle sulfaniluree. Essa può essere impiegata nel diabete mellito non insulino-dipendente.

La glimepiride agisce principalmente stimolando il rilascio dell'insulina dalle cellule beta pancreatiche.

Come per le altre sulfaniluree questo effetto è il risultato di una aumentata risposta delle cellule pancreatiche beta allo stimolo fisiologico del glucosio. Inoltre, la glimepiride sembra possedere un pronunciato effetto extrapancreatico, previsto anche per altre sulfaniluree.

Rilascio di insulina

Le sulfaniluree regolano la secrezione di insulina bloccando i canali del potassio sensibili all'ATP situati nella membrana delle cellule beta. Il blocco dei canali del potassio induce una depolarizzazione delle cellule beta col risultato - a

seguito dell'apertura dei canali del calcio - di un aumentato afflusso di calcio nelle cellule.

Questo determina il rilascio di insulina per esocitosi.

La glimepiride si lega, con un alto tasso di scambio, alle proteine della membrana delle cellule beta associate ai canali del potassio sensibili all'ATP, ma in un sito di legame diverso da quello usuale per le sulfaniluree.

Attività extrapancreatica

Gli effetti extrapancreatici sono, ad esempio, un'aumentata sensibilità dei tessuti periferici per l'insulina e una riduzione di assorbimento della stessa da parte del fegato.

L'assorbimento di glucosio del sangue da parte delle cellule muscolari periferiche e del tessuto adiposo avviene per mezzo di proteine specifiche per il trasporto situate sulle membrane cellulari. Il trasporto di glucosio in questi tessuti è il fattore limitante l'utilizzo del glucosio stesso. La glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio della membrana delle cellule muscolari e del tessuto adiposo; il risultato finale è uno stimolo all'assunzione di glucosio.

La glimepiride aumenta l'attività della fosfolipasi C specifica per il glicosil-fosfatidil-inositolo che può essere correlata alla lipogenesi e glicogenesi indotte dal farmaco in cellule adipose e muscolari isolate.

La glimepiride inibisce la produzione del glucosio nel fegato aumentando la concentrazione intracellulare del fruttosio 2,6-bifosfato che, a sua volta, inibisce la gluconeogenesi.

Generali

Nelle persone sane, la dose minima orale efficace è di circa 0,6 mg. L'effetto della glimepiride è dose-dipendente e riproducibile. La risposta fisiologica ad un esercizio fisico intenso, come ad esempio la riduzione di secrezione di insulina, è ancora presente sotto trattamento con glimepiride.

Non ci sono significative differenze degli effetti provocati a seconda che il medicinale venga dato 30 minuti o immediatamente prima del pasto. Nel paziente diabetico si può ottenere un buon controllo metabolico per 24 ore con una dose singola giornaliera.

Sebbene il metabolita idrossilico della glimepiride causi una piccola ma significativa riduzione del glucosio sierico nelle persone sane, esso è responsabile soltanto per una minima parte dell'effetto finale del principio attivo.

Terapia in associazione con metformina

Uno studio ha dimostrato un miglior controllo metabolico ottenuto con la terapia in associazione con glimepiride rispetto alla monoterapia con metformina, in pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima di metformina.

Terapia in associazione con insulina

I dati relativi alla terapia in associazione con insulina sono limitati.

È possibile iniziare una terapia con la somministrazione concomitante di insulina nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima di glimepiride. In due studi, lo stesso miglioramento del controllo metabolico è stato ottenuto sia con l'associazione terapeutica che con la monoterapia con insulina; tuttavia, nella terapia in associazione, è stata necessaria una dose media di insulina inferiore.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica Uno studio clinico attivo controllato (glimepiride fino a 8 mg/die o metformina fino a 2000 mg al giorno) di 24 settimane è stato effettuato in 285 bambini (8-17 anni) con diabete di tipo 2.

Sia glimepiride che metformina hanno mostrato una diminuzione significativa rispetto ai valori basali di HbA_{1c} [-0,95 glimepiride (se 0,41); metformina -1,39 (se 0,40)]. Tuttavia, glimepiride non ha raggiunto i criteri di non-inferiorità a metformina nel cambiamento medio dal basale di HbA_{1c}. La differenza tra trattamenti è stata 0,44% a favore della metformina. Il limite superiore (1,05) dell'intervallo di confidenza del 95% per la differenza non è stato inferiore allo 0,3% del margine di non-inferiorità.

Dopo il trattamento con glimepiride, non ci sono stati nuovi dati sulla sicurezza nei bambini rispetto ai pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Efficacia a lungo termine e dati di sicurezza non sono disponibili in pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità della glimepiride in seguito a somministrazione orale è totale. L'assunzione di cibo non influenza in modo rilevante l'assorbimento; solo la percentuale di assorbimento è lievemente ridotta. Il picco ematico (C_{max}) viene raggiunto approssimativamente 2,5 ore dopo l'assunzione orale (in media 0,3 mcg/ml per dosi ripetute di 4 mg/die) ed è presente un rapporto lineare tra la dose e sia il picco ematico (C_{max}) sia l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC).

Distribuzione:

La glimepiride ha un volume di distribuzione molto basso (circa 8,8 litri) e praticamente equivalente al volume di distribuzione dell'albumina, un legame con le proteine elevato (>99%) e un basso valore di clearance (circa 48 ml/minuto).

Negli animali la glimepiride è escreta nel latte. La glimepiride attraversa la placenta. Il passaggio della barriera emato-encefalica è limitato.

Biotrasformazione ed eliminazione:

Il tempo di dimezzamento nel siero, fattore questo importante durante il trattamento a dosi ripetute, è di circa 5-8 ore. Dopo somministrazione di dosi elevate si sono accertati valori di emivita un poco più lunghi.

Dopo una dose singola di glimepiride radiomarcata, il 58% della radioattività è stata riscontrata nelle urine ed il 35% nelle feci. Non è stata riscontrata nelle urine sostanza immodificata. Due metaboliti, quali risultato probabile di una metabolizzazione epatica (il maggior enzima è CYP2C9), sono stati identificati sia nelle feci che nelle urine: un derivato idrossilato ed uno carbossilato. Dopo somministrazione orale di glimepiride il tempo di emivita finale dei due metaboliti era rispettivamente da 3 a 6 ore e da 5 a 6 ore.

Il confronto di una dose giornaliera singola o ripetuta non mostra significative differenze nella farmacocinetica e le variazioni individuali sono molto limitate. Non è stato osservato accumulo di prodotto rilevante.

Popolazioni speciali

I dati di farmacocinetica sono simili nell'uomo e nella donna così come nei pazienti giovani ed anziani (con età superiore ai 65 anni). Nei pazienti con una clearance della creatinina bassa, si nota la tendenza ad un aumento della clearance della glimepiride ed una riduzione della concentrazione sierica media; questo molto probabilmente è il risultato di una più rapida eliminazione dovuta ad una riduzione della quota legata alle proteine. L'eliminazione renale dei due metaboliti è risultata compromessa. Si può ritenere che in questi pazienti non ci sia un rischio addizionale di accumulo.

I dati di farmacocinetica in cinque pazienti non diabetici sottoposti ad intervento chirurgico del dotto biliare sono risultati equivalenti a quelli dei volontari sani.

Popolazione pediatrica

Uno studio riguardo la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di 1 mg in dose singola di glimepiride in 30 pazienti pediatrici (4 bambini di età compresa tra 10-12 anni e 26 bambini di età compresa tra 12-17 anni) con diabete di tipo 2 ha mostrato livelli medi di $AUC_{(0-last)}$, C_{max} e $t_{1/2}$ simili a quelli precedentemente osservati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti preclinici sono stati osservati solo ad esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione massima umana, indicando una scarsa rilevanza con l'uso clinico, oppure sono stati provocati dall'azione farmacodinamica del medicinale (ipoglicemia). Queste osservazioni si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità delle dosi ripetute, genotossicità, carcinogenesi, tossicità riproduttiva. In questi ultimi studi (concernenti embriotossicità, teratogenicità e tossicità per lo sviluppo) gli effetti avversi osservati sono stati ritenuti secondari agli effetti ipoglicemici indotti dal farmaco sulle madri e sui figli.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato,
Sodio amido glicolato (tipo A),
Povidone K25,
Cellulosa microcristallina,
Magnesio stearato

Altri come agenti coloranti:
ferro ossido giallo (E172),
indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister Al/PVC: 3 anni
Flacone HDPE con tappo di chiusura: 30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister Al/PVC:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale.

Flacone HDPE con tappo di chiusura:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel contenitore per compresse originale.

Tenere il contenitore per compresse ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/PVC

Confezioni: 20, 28, 30, 60, 90, 100, 112, 120, 180, 196 e 200 compresse.

Flacone HDPE con tappo di chiusura

Confezioni: 20, 30, 90, 100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANGENERICO SpA
Via Nocera Umbra, 75
00181 Roma

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg compresse 20 compresse in blister PVC/Al	AIC n. 036961011
2 mg compresse 30 compresse in blister PVC/Al	AIC n. 036961023
2 mg compresse 90 compresse in blister PVC/Al	AIC n. 036961035
2 mg compresse 100 compresse in blister PVC/Al	AIC n. 036961047
2 mg compresse 120 compresse in blister PVC/Al	AIC n. 036961050
2 mg compresse 20 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036961062
2 mg compresse 30 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036961074
2 mg compresse 90 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036961086
2 mg compresse 100 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036961098
2 mg compresse 120 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 036961100

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/06/2006-22/12/2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO