RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glimepiride Sandoz 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride

Eccipienti con effetto noto: contiene 142,22 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
La compressa è divisibile.
Utilizzare compresse di dosaggio inferiore qualora esso sia disponiblile.
Compressa verde, leggermente screziata, oblunga, piatta, ad angoli smussati, incisa su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glimepiride è indicata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, quando la dieta, l'esercizio e la riduzione del peso da soli non sono sufficienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per uso orale.

Il trattamento efficace del diabete si basa su una dieta corretta, regolare esercizio fisico e controlli regolari di sangue e urine. Gli effetti negativi di una dieta non seguita non possono essere compensati con la somministrazione di compresse o insulina.

Il dosaggio dipende dai risultati dei controlli del glucosio nel sangue e nelle urine.

La dose iniziale è di 1 mg di glimepiride al giorno. Una volta raggiunto un buon controllo della patologia, tale dose può essere somministrata come dose di mantenimento.

Per i vari regimi posologici sono disponibili compresse con idoneo dosaggio.

Se il controllo è insoddisfacente, il dosaggio deve essere incrementato sulla base del controllo glicemico in modo graduale con un intervallo di circa 1-2 settimane fino a 2, 3 o 4 mg di glimepiride al giorno.

Un dosaggio superiore a 4 mg al giorno di glimepiride porta a risultati terapeutici migliori solo in casi eccezionali. La dose massima giornaliera raccomandata è di 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 il trattamento con glimepiride a basse dosi, aumentando tali dosi fino al raggiungimento del compenso metabolico desiderato, fino alla dose massima giornaliera. La terapia di combinazione deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

In generale è sufficiente una dose giornaliera di glimepiride. Si raccomanda di assumere tale dose immediatamente prima o nel corso di una colazione abbondante o, qualora non si facesse colazione, appena prima o nel corso del pasto principale.

In caso di omissione di una dose, non aumentare la dose successiva.

La comparsa di una reazione ipoglicemica dopo l'assunzione di una compressa di glimepirde da 1 mg indica che il paziente può essere controllato con la sola dieta.

Nel corso del trattamento, il fabbisogno di glimepiride può ridursi posto che il miglioramento nel controllo del diabete è dovuto ad una aumentata sensibilità all'insulina. Per evitare la comparsa di ipoglicemia si devono pertanto valutare una riduzione temporanea della posologia o una sospensione della terapia.

È necessario prendere in considerazione una modifica del dosaggio, in caso di variazioni di peso o cambiamenti dello stile di vita del paziente ovvero in presenza di altri fattori che incrementino il rischio di ipo- o iperglicemia.

Passaggio da altri agenti ipoglicemizzanti orali a glimepiride:
Generalmente è possibile passare da altri antidiabetici orali a glimepiride. Per il passaggio a glimepiride devono essere presi in considerazione il dosaggio e l'emivita del medicinale precedente. In alcuni casi, specialmente per gli antidiabetici a lunga emivita (ad esempio clorpropamide), è raccomandato un periodo di interruzione di alcuni giorni, al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni ipoglicemiche dovuto all'effetto additivo. La dose iniziale raccomandata è di 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:
In particolari casi in pazienti con diabete di tipo 2, controllati con insulina, il passaggio da insulina a glimepiride può essere indicato.
Questo passaggio deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Popolazioni speciali
Pazienti con compromissione renale o epatica:
Vedere paragrafo 4.3.

Bambini ed adolescenti:
Non sono disponibili dati sull'uso di glimepiride in pazienti di età inferiore a 8 anni. Per bambini di età compresa tra 8 e 17 anni, esistono dati limitati sull'uso di glimepiride in monoterapia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). I dati di sicurezza ed efficacia disponibili nella popolazione pediatrica sono insufficienti e pertanto tale uso non è raccomandato.

Modo di somministrazione
Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

Glimepiride è controindicata nelle seguenti condizioni:
- ipersensibilità a glimepiride, altre sulfoniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti della compressa elencati al paragrafo 6.1
- diabete insulino-dipendente
- coma diabetico

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- chetoacidosi
- gravi patologie della funzionalità renale o epatica. In caso di patologie renali o epatici gravi, è necessario passare alla terapia con insulina.

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Glimepiride deve essere assunto immediatamente prima o durante i pasti.

La terapia con glimepiride può provocare ipoglicemia se i pasti sono irregolari o quando vengono saltati. Possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: mal di testa, appetito vorace, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato di vigilanza e del tempo di reazione, depressione, confusione, disturbi del linguaggio e disturbi visivi, afasia, tremore, paresi, disturbi sensori, vertigini, debolezza, perdita di auto-controllo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di coscienza fino al coma, respiro debole e bradicardia.

Inoltre si possono avere segni di contro-regolazione adrenergica, come sudorazione, pelle fredda ed umida, ansietà, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmie cardiache.

Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un accidente cerebrovascolare.
I sintomi quasi sempre possono essere rapidamente controllati con l'assunzione di carboidrati (zucchero).
I dolcificanti artificiali non hanno effetto.

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

Una ipoglicemia grave o prolungata, controllata solo temporaneamente dalla somministrazione di quantitativi abituali di zucchero, richiede un trattamento medico immediato e occasionalmente l'ospedalizzazione.

I fattori che favoriscono l'ipoglicemia includono:
- mancata volontà o (più comunemente nei pazienti più anziani) incapacità del paziente di cooperare;
- denutrizione, assunzione dei pasti ad orari irregolari, omissione dei pasti o digiuno;
- cambiamenti nella dieta;
- squilibrio tra attività fisica ed assunzione di carboidrati;
- consumo di alcool, specialmente associato a omissione dei pasti;
- compromissione della funzione renale;
- disfunzione epatica grave;
- sovradosaggio di glimepiride;
- alcune disfunzioni del sistema endocrino non compensate che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla controregolazione dell'ipoglicemia (come in alcuni disturbi della funzionalità tiroidea e dell'ipofisi anteriore o in caso di insufficienza surrenalica);
- somministrazione concomitante di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

La terapia con glimepiride richiede il monitoraggio regolare dei livelli di glucosio nel sangue e nelle urine; in aggiunta si raccomanda la determinazione della porzione di emoglobina glicosilata.
Nel corso della terapia con glimepiride è richiesto il monitoraggio regolare del profilo ematico (specialmente leucociti e trombociti) e della funzionalità epatica.

In situazioni di stress (ad esempio in caso di incidenti, interventi di emergenza, infezioni con febbre, ecc.) può essere opportuno un passaggio temporaneo all'insulina.

Non si ha alcuna esperienza sull'uso di glimepiride nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o in pazienti dializzati. Il passaggio all'insulina è indicato nei pazienti con grave compromissione renale o epatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento di pazienti con deficit di G6PD con farmaci appartenenti al gruppo delle sulfaniluree può portare ad anemia emolitica. Poiché glimepiride appartiene alla classe delle sulfaniluree, deve essere usata con cautela nei pazienti con deficit di G6PD e deve essere considerata una terapia alternativa con una non-sulfanilurea.

Questo farmaco contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp-lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di glimepiride con alcuni altri farmaci può provocare sia aumenti sia diminuzioni indesiderate dell'effetto ipoglicemico di glimepiride. Per tale ragione l'assunzione di altri farmaci deve avvenire solo dopo averne informato il medico ovvero dietro sua prescrizione.

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

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

Sulla base dell'esperienza con glimepiride ed altre sulfoniluree devono essere menzionate le seguenti interazioni.

Si può verificare aumento dell'effetto ipoglicemizzante e, pertanto, in qualche caso ipoglicemia, quando in concomitanza viene assunto per esempio uno dei seguenti prodotti medicinali:

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone
- insulina e antidiabetici orali, come metformina
- salicilati ed acido para-ammino salicilico
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili
- cloramfenicolo, alcune sulfonamidi ad azione prolungata, tetracicline, antibiotici chinolonici e claritromicina
- anticoagulanti cumarinici
- fenfluramina
- disopiramide
- fibrati
- ACE inibitori
- fluoxetina, inibitori delle MAO
- allopurinolo, probenecid, sulfiniprazone
- simpaticolitici
- ciclosfamide, trosfamide e ifosfamide
- miconazolo, fluconazolo
- pentossifillina (a elevate dosi parenterali)
- tritoqualina

Si può verificare diminuzione dell'effetto ipoglicemizzante con conseguente aumento dei livelli di glucosio nel sangue quando in concomitanza viene assunto per esempio uno dei seguenti medicinali:

- estrogeni e progestinici
- saluretici, diuretici tiazidici
- agenti stimolanti della tiroide, glucocorticoidi
- derivati della fenotiazina, clorpromazina

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- adrenalina e simpaticomimetici
- acido nicotinico (ad elevati dosaggi) e suoi derivati
- lassativi (uso prolungato)
- fenitoina, diazossido
- glucagone, barbiturici e rifampicina
- acetazolamide

Gli H_2-antagonisti, i betabloccanti, la clonidina e la reserpina possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante.

Sotto l'influenza di farmaci simpaticolitici, quali i betabloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, gli effetti di una controregolazione adrenergica della ipoglicemia possono essere ridotti o assenti.

L'assunzione di alcool può potenziare o diminuire l'azione ipoglicemizzante della glimepiride in modo imprevedibile.

Glimepiride può aumentare o potenziare gli effetti dei derivati cumarinici.

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'uso di insulina. Le pazienti che intendono avere una gravidanza devono informarne il proprio medico.
Rischi correlati alla glimepiride
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 immediatamente cambiato con una terapia con insulina.

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

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

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

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può venire alterata a causa della ipoglicemia o della iperglicemia, o per esempio a causa di disturbi visivi. 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 avvisati di prendere precauzioni per evitare l'insorgenza di ipoglicemia durante la guida. Ciò è particolarmente importante in quei pazienti con ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o che hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In questi casi è necessario considerare se sia opportuno guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Le seguenti reazioni avverse derivate da studi clinici sono state basate sull'esperienza con glimepiride ed altre sulfaniluree e sono state elencate di seguito per classe sistemica organica e in ordine decrescente di incidenza:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1000, < 1/100)
raro (≥ 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 in genere reversibili al momento dell'interruzione del trattamento.
Non nota: trombocitopenia grave con conta piastrinica inferiore a 10.000/µl e porpora trombocitopenica.

Disturbi del sistema immunitario
Molto raro: vasculite leucocitoclastica, lievi reazioni di ipersensibilità che possono evolversi in reazioni gravi con dispnea, calo della pressione sanguigna e occasionalmente shock.
Non nota: è possibile allergenicità crociata con sulfaniluree, sulfonamidi o altre sostanze correlate.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Raro: ipoglicemia. Tali reazioni ipoglicemiche in genere avvengono immediatamente, possono essere gravi e non sono sempre facili da correggere. Come per tutte le altre terapie ipoglicemiche, l'insorgenza di tali reazioni dipende da fattori individuali, come le abitudini dietetiche ed il dosaggio (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio
Non nota: possono insorgere disturbi visivi transitori specialmente all'inizio del trattamento dovuti alle alterazioni dei livelli di glucosio del sangue.

Patologie gastrointestinali
Molto raro: nausea, vomito, diarrea, distensione addominale, malessere addominale e dolori addominali che di rado comportano l'interruzione della terapia.

Patologie epatobiliari
Non nota: aumento degli enzimi epatici.
Molto raro: anomalie della funzionalità epatica (per esempio con colestasi e ittero), epatite e insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: possono insorgere reazioni cutanee di ipersensibilità, come prurito, eruzione cutanea, orticaria e fotosensibilità.

Esami diagnostici
Molto raro: riduzione del sodio sierico.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

A seguito di un sovradosaggio può verificarsi l'ipoglicemia, che può durare dalle 12 alle 72 ore ed eventualmente ripresentarsi dopo una iniziale normalizzazione del glucosio nel sangue. I sintomi possono non comparire fino a 24 ore dall'assunzione. In generale è raccomandata l'osservazione in ambiente ospedaliero. Possono insorgere nausea, vomito e dolore epigastrico. In generale, l'ipoglicemia può essere accompagnata da sintomi neurologici, quali agitazione, tremore, disturbi visivi, problemi di coordinazione, sonnolenza, coma e convulsioni.

In primo luogo il trattamento consiste nel prevenire l'assorbimento di glimepiride inducendo il vomito e in seguito bevendo acqua o limonata con carbone attivo (assorbente) e solfato di sodio (lassativo). Qualora siano state ingerite grandi quantità di sostanza, è indicata la lavanda gastrica, seguita da trattamento con carbone attivo e solfato di sodio. In caso di (grave) sovradosaggio è indicata l'ospedalizzazione in un reparto di terapia intensiva. Iniziare la somministrazione di glucosio prima possibile, se necessario attraverso l'iniezione endovenosa in bolo di 50 ml di una soluzione al 50%, seguita da una infusione di una soluzione al 10% con stretto monitoraggio della glicemia. Continuare con un trattamento sintomatico.

In particolare quando si tratta l'ipoglicemia causata da un'assunzione accidentale di glimepiride nei lattanti e nei bambini piccoli, la dose di glucosio somministrata deve essere controllata attentamente per evitare la possibilità di causare una iperglicemia pericolosa. La glicemia deve essere attentamente controllata.

5 PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per la riduzione del glucosio nel sangue, escluse insuline: sulfonamidi, derivati dell'urea.
Codice ATC: A10BB12

La glimepiride è una sostanza ipoglicemizzante attiva per via orale, appartenente alla categoria delle sulfaniluree. Può essere utilizzata nel diabete mellito non insulino-dipendente.

Meccanismo d'azione
Glimepiride agisce principalmente stimolando il rilascio dell'insulina dalle cellule beta pancreatiche.

Come per altre sulfaniluree, questo effetto si basa sull'aumentata risposta delle cellule beta pancreatiche alla stimolazione fisiologica del glucosio. La glimepiride sembra inoltre avere un pronunciato effetto extrapancreatico; questo aspetto è stato asserito 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 della cellula beta col risultato – a seguito dell'apertura dei canali del calcio – di un aumentato afflusso di calcio nelle cellule.

Ciò determina il rilascio di insulina per esocitosi.

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 extra-pancreatica
Gli effetti extra-pancreatici comprendono una maggiore sensibilità all'insulina da parte del tessuto periferico ed una riduzione della captazione di insulina da parte del fegato.

La captazione di glucosio dal sangue ai muscoli periferici e ai tessuti adiposi avviene attraverso proteine specifiche per il trasporto, che si trovano nelle membrane cellulari. Il trasporto del glucosio in questi tessuti rappresenta il fattore limitante nell'utilizzo del glucosio stesso. Glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive del trasporto di glucosio sulle membrane plasmatiche delle cellule muscolari e adipose col risultato finale di una aumentata captazione di glucosio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Glimepiride aumenta l'attività della fosfolipasi C specifica per il glicosil-fosfatidilinositolo che può essere correlata alla lipogenesi e alla glicogenesi indotte dal farmaco nelle cellule adipose e muscolari isolate.

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

Proprietà generali
Nei soggetti sani la dose orale minima efficace è di circa 0,6 mg. L'effetto di glimepiride è dose-dipendente e riproducibile. La risposta fisiologica all'esercizio fisico intenso, ossia alla ridotta secrezione di insulina, continua nel corso della terapia con glimepiride.

Non si è avuta alcuna differenza significativa nell'effetto, indipendentemente se il medicinale è stato somministrato 30 minuti o immediatamente prima di un pasto. Una dose singola fornisce un buon controllo metabolico per 24 ore nei pazienti diabetici.

Sebbene il metabolita idrossilato di glimepiride causi una lieve ma significativa riduzione del glucosio nel siero di soggetti sani, esso è unicamente responsabile di una minima parte dell'effetto globale del farmaco.

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 il dosaggio massimo 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 il dosaggio massimo 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
Bambini ed adolescenti
È stato condotto uno studio clinico controllato (glimepiride fino a 8 mg/die o metformina fino a 2000 mg/die) della durata di 24 settimane in 285 bambini (di età compresa tra 8 e 17 anni) con diabete di tipo 2. Sia glimepiride sia metformina mostrano una significativa riduzione rispetto al basale di HbA_{1c} (glimepiride -0,95 (se 0,41); metformina -1,39 (se 4,0)). Glimepiride non ha comunque raggiunto il criterio di non inferiorità rispetto a metformina nel cambiamento medio dal basale di HbA_{1c}. La differenza tra i due trattamenti è stata 0,44% a favore di metformina. Il limite superiore (1,05) dell'intervallo di confidenza del 95% per la differenza non è stato minore dello 0,3% del margine di non-inferiorità.

Non ci sono nuove rilevanze di sicurezza durante il trattamento con glimepiride in bambini rispetto agli adulti con diabete di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: la biodisponibilità di glimepiride dopo somministrazione orale è completa. L'assunzione di cibo non influisce sull'assorbimento, solamente la velocità di assorbimento è lievemente ridotta. Concentrazioni massime nel siero (C_{max}) vengono raggiunte circa 2,5 ore dopo l'assunzione per via orale (in media 0,3 µg/ml per una dose frazionata di 4 mg/al giorno) ed il rapporto tra dose e C_{max} e AUC (area sotto la curva tempo/concentrazione) è lineare.

Distribuzione: glimepiride ha un volume di distribuzione molto basso (circa 8,8 litri) che è ampio come lo spazio di distribuzione dell'albumina, un alto legame proteico (> 99%) e una bassa clearance (circa 48 ml/min).

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Negli animali, glimepiride viene secreto nel latte. Glimepiride attraversa la placenta. Il passaggio della barriera emato-encefalica è basso.

Biotrasformazione ed eliminazione: l'emivita dominante media nel siero, relativa alle concentrazioni nel siero a dosi ripetute, è circa 5-8 ore. Emivite lievemente più lunghe sono state osservate dopo somministrazioni di dosi più elevate.

Dopo una dose singola di glimepiride radiomarcata, il 58% della radioattività è stata riscontrata nelle urine ed il 35% nelle feci. Nelle urine non è stata riscontrata alcuna sostanza non metabolizzata. Due metaboliti – molto probabilmente derivanti dalla metabolizzazione epatica (principalmente attraverso CYP2C9) - sono stati identificati sia nelle urine che nelle feci: un derivato idrossilato ed uno carbossilato. Dopo una somministrazione orale di glimepiride, le emivite terminali di questi metaboliti sono state rispettivamente da 3 a 6 ore e da 5 a 6 ore.

Il confronto tra la dose giornaliera singola o frazionata non ha mostrato differenze significative nella farmacocinetica e anche la variabilità individuale è stata molto bassa. Non si è avuto alcun accumulo rilevante.

Popolazioni speciali
La farmacocinetica è stata simile negli uomini e nelle donne, e nei pazienti giovani e anziani (più di 65 anni di età). Nei pazienti con bassa clearance della creatinina, si è avuta una tendenza all'incremento della clearance della glimepiride e alla riduzione della concentrazione sierica media, che probabilmente è il risultato di una più rapida eliminazione dovuta ad un minor legame con le proteine. L'eliminazione renale dei due metaboliti è stata alterata. Globalmente, non sussiste alcun rischio aggiuntivo di accumulo in questi pazienti.

A seguito di intervento chirurgico sui dotti biliari in cinque pazienti non diabetici, la farmacocinetica è risultata equivalente a quella dei soggetti sani.

Bambini ed adolescenti
Uno studio di nutrizione che investiga farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità di una singola dose di 1 mg di glimepiride in 30 pazienti pediatrici (4 bambini con età 10-12 anni e 26 bambini con età 12-17 anni) con diabete di tipo 2 ha mostrato $AUC_{(0\text{-infinito})}$, C_{max} e $t_{1/2}$ simili a quelli 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 dello 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, carbossimetilamido sodico (tipo A), povidone K30, cellulosa microcristallina, magnesio stearato.

Agenti coloranti:
Ferro ossido giallo (E172)
Indigotina-carminio d'indaco (E132)

6.2 Incompatibilità

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister trasparente in PVC/PE/PVDC/Alluminio
3 anni
Contenitore per compresse in PP
30 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/PE/PVDC/Alluminio: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 e 100x1 compresse.
Contenitore per compresse in PP bianco opaco con chiusura in LDPE o MDPE: 100 e 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ S.p.A.
Largo U.Boccioni, 1
21040 ORIGGIO (VA)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957013
2 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957025
2 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957037
2 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957049
2 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957052
2 mg compresse 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957064
2 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957076
2 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957088
2 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957140
2 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957090
2 mg compresse 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957102
2 mg compresse 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 036957114
2 mg compresse 100 compresse in contenitore PP	AIC n. 036957126
2 mg compresse 250 compresse in contenitore PP	AIC n. 036957138

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).