

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glimepiride EG 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glimepiride EG 2 mg compresse

Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride

Eccipienti con effetto noto: Ogni compressa contiene 140,0 mg di Lattosio monoidrato, 0,11 mg di Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110), 0,14 mg di lacca di alluminio tartrazina (E102).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Glimepiride EG 2 mg compresse

Le compresse sono verdi, piatte, oblunghe (10x5 mm) con bordi levigati e un incisione su un lato e la scritta G sull'altro.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glimepiride EG 2 mg compresse è indicato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 quando dieta, esercizio fisico e riduzione di peso da sole non sono adeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale

La base per un trattamento efficace del diabete è la buona dieta, una attività fisica regolare così come controlli di routine del sangue e dell'urina. Gli effetti negativi dovuti all'inadempienza nel seguire dieta non può essere compensato da compresse o insulina.

La dose è stabilita in base agli esami dei valori di glucosio nel sangue e nell'urina.

La dose iniziale è 1 mg glimepiride al giorno. Se si raggiunge un controllo soddisfacente, questa posologia può essere adottata come terapia di mantenimento.

Per dosi differenti sono disponibili regimi appropriati

Se il controllo non è soddisfacente, la dose deve essere aumentato in base al controllo glicemico in modo graduale con un intervallo di circa 1-2 settimane a 2, 3 o 4 mg di glimepiride al giorno.

Una dose superiore a 4 mg di glimepiride al giorno porta a risultati migliori solo in casi eccezionali. La dose massima raccomandata è di 6 mg di glimepiride al giorno.

Nei pazienti che non raggiungono un controllo adeguato con la dose giornaliera massima di metformina, può essere iniziata la 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 in associazione deve essere iniziata sotto

stretto controllo medico.

Nei pazienti che non raggiungono un controllo adeguato con la dose giornaliera massima di Glimepiride EG, può essere iniziata, se necessario, una terapia concomitante con insulina. Mantenendo la dose di glimepiride, si inizia il trattamento con insulina a basse dosi, che vengono poi aumentate a seconda del livello di controllo metabolico desiderato. La terapia in associazione deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

Di norma è sufficiente una singola dose giornaliera di glimepiride. Si raccomanda di assumere la dose subito prima o durante un'abbondante prima colazione – o se non si consuma la prima colazione – subito prima o durante il primo pasto principale.

Nel caso in cui ci si dimentichi di assumere una dose, non si deve compensare la dimenticanza assumendo successivamente una dose maggiore.

Qualora un paziente manifesti una reazione ipoglicemica con 1 compressa di glimepiride al giorno, questo significa che in tale paziente il controllo può essere ottenuto con la sola dieta.

Durante il trattamento, dato che un migliore controllo del diabete è associato a una aumentata sensibilità all'insulina, la dose richiesta di glimepiride può diminuire. Per evitare ipoglicemia, si deve pertanto considerare di ridurre tempestivamente la dose o di interrompere la terapia. La variazione della posologia può essere necessaria anche in caso di modificazioni del peso o dello stile di vita del paziente, o nel caso in cui altri fattori aumentino il rischio di ipoglicemia o iperglicemia.

Passaggio da altri ipoglicemizzanti orali a Glimepiride EG

Generalmente si può effettuare il passaggio da altri ipoglicemizzanti orali a Glimepiride EG. Per il passaggio alla Glimepiride EG, devono essere considerati la dose e l'emivita del trattamento precedente. In taluni casi, soprattutto con gli antidiabetici a lunga emivita (ad es. clorpropamide), è consigliabile un periodo di interruzione di alcuni giorni, al fine di minimizzare il rischio di reazioni ipoglicemiche dovute all'effetto additivo.

La dose iniziale raccomandata è di 1 mg di glimepiride al giorno. In base alla risposta, la dose di glimepiride può essere gradualmente aumentata, come indicato in precedenza.

Passaggio dall'insulina a Glimepiride

In casi eccezionali di pazienti con diabete di tipo II controllati con insulina, può essere indicato il passaggio alla Glimepiride EG. Il passaggio deve essere effettuato sotto stretto controllo medico.

Popolazioni speciali

Pazienti con disfunzione renale o epatica:

Vedere paragrafo 4.3.

Bambini e adolescenti

Non ci sono dati disponibili sull'uso di glimepiride in pazienti sotto gli 8 anni di età. Per i bambini di età compresa tra 8 e 17 anni ci sono dati limitati sulla glimepiride in ionoterapia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

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

4.3 Controindicazioni

Glimepiride è controindicato in pazienti con le seguenti condizioni:

- ipersensibilità alla glimepiride, ad altre sulfoniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- diabete insulino-dipendente,
- coma diabetico,
- chetoacidosi,
- alterazioni gravi della funzionalità renale o epatica. In caso di gravi alterazioni della funzionalità renale o epatica, è richiesto il passaggio all'insulina.

Inoltre per Glimepiride EG 2 mg compresse

- ipersensibilità al giallo Tramonto FCF lacca di alluminio (E110), tartrazina lacca di alluminio (E102).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Glimepiride deve essere preso poco prima o durante un pasto.

Se i pasti vengono assunti a orari irregolari o addirittura saltati, il trattamento con glimepiride può portare a ipoglicemia. I possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: cefalea, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietezza, aggressività, alterazione della concentrazione, dello stato di vigilanza e del tempo di reazione, depressione, confusione, disturbi della parola e della vista, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, capogiri, incapacità di reazione, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di coscienza fino e incluso il coma, respirazione superficiale e bradicardia. Inoltre, possono essere presenti segni della contro-regolazione adrenergica quali sudorazione, pelle umidiccia, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmie cardiache.

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

I sintomi quasi sempre si attenuano immediatamente con l'assunzione di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali non hanno effetto.

È stato accertato con altre sulfoniluree che, nonostante il successo delle contromisure iniziali, l'ipoglicemia può ricomparire.

L'ipoglicemia grave o prolungata, controllata solo temporaneamente con l'abituale quantità di zucchero, richiede un trattamento medico immediato e, occasionalmente, ospedalizzazione.

I fattori che favoriscono l'ipoglicemia comprendono:

- riluttanza o (più comunemente nei pazienti anziani) incapacità del paziente a cooperare,
- denutrizione, irregolarità negli orari dei pasti o pasti saltati o periodi di digiuno,
- squilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati,
- modificazioni della dieta,
- consumo di alcoolici, soprattutto in caso di mancata assunzione dei pasti,
- alterata funzionalità renale,
- disfunzione epatica grave,
- sovradosaggio con glimepiride,
- certi 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),
- somministrazione concomitante di alcuni medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con glimepiride richiede il monitoraggio regolare dei livelli di glucosio ematico e urinario. Si raccomanda inoltre la determinazione della quota di emoglobina glicosilata.

Regolari controlli ematici (specialmente dei leucociti e dei trombociti) e della funzione epatica sono necessari durante il trattamento con glimepiride.

In situazioni stressanti (ad es. incidenti, operazioni acute, infezioni con febbre, ecc.) può essere opportuno il passaggio temporaneo all'insulina.

Non esistono sufficienti esperienze circa l'uso di glimepiride in pazienti con grave compromissione della funzione epatica o in pazienti in dialisi. Nei pazienti con grave alterazione della funzione renale o epatica, è indicato il passaggio alla terapia insulinica.

Il trattamento dei pazienti con carenza di G6PD con sulfoniluree può portare ad anemia emolitica. Poiché glimepiride appartiene alla classe delle sulfoniluree, deve essere usata cautela nei pazienti con deficit di G6PD e si deve considerare un'alternativa non sulfonilurea.

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

Inoltre per Glimepiride EG 2 mg compresse

Glimepiride EG 2 mg compresse contiene i coloranti giallo Tramonto e tartrazina che possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Se glimepiride è presa contemporaneamente con altri medicinali, possono verificarsi sia aumenti che diminuzioni indesiderati dell'attività ipoglicemizzante della glimepiride. Per questo motivo, altri medicinali devono essere assunti solo dopo aver consultato il medico (o su prescrizione).

La glimepiride è metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Tale metabolismo viene influenzato dalla somministrazione contemporanea di induttori (ad es. rifampicina) o inibitori (ad es. fluconazolo) del CYP2C9.

I risultati di uno studio di interazione in vivo, citati in letteratura, dimostrano che l'AUC della glimepiride è aumentata di circa due volte dal fluconazolo, uno degli inibitori più potenti del CYP2C9.

Sulla base dell'esperienza con la glimepiride e con altre sulfoniluree, devono essere menzionate le interazioni di seguito riportate.

Un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante e quindi, in alcuni casi, ipoglicemia possono verificarsi se si prende uno di questi medicinali, per esempio:

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone
- insulina e antidiabetici orali, come metformina
- salicilati e acido p-aminosalicilico
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili
- cloramfenicolo, certi sulfamidici di lunga durata, tetracicline, antibiotici chinolonici e claritromicina
- anticoagulanti cumarinici
- fenfluramina
- disopiramide
- ACE inibitori
- fluoxetina, MAO-inibitori
- allopurinolo, probenecid, sulfinpirazone
- simpaticolitici
- ciclofosfamide, trofosfamide e ifosfamide
- miconazolo, fluconazolo
- pentossifillina (per via parenterale ad alte dosi)
- tritoqualina

Indebolimento dell'effetto ipoglicemizzante e quindi un innalzamento dei livelli di glucosio ematico possono verificarsi se si prende uno di questi medicinali, per esempio:

- estrogeni e progestinici
- saluretici e diuretici tiazidici
- agenti stimolanti della tiroide, glucocorticoidi
- derivati della fenotiazina, clorpromazina
- adrenalina e simpaticomimetici
- acido nicotinico (ad alte dosi) e derivati dell'acido nicotinico
- lassativi (uso prolungato)
- fenitoina, diazossido
- glucagone, barbiturici e rifampicina
- acetazolamide

Gli H₂-antagonisti, i beta-bloccanti, la clonidina e la reserpina possono indurre sia potenziamento che diminuzione dell'effetto ipoglicemizzante.

Sotto l'influenza di farmaci simpaticolitici, quali beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e 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 potenziare o ridurre gli effetti dei derivati cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio legato al diabete.

Livelli anormali di glucosio ematico durante la gravidanza sono associati a maggiore incidenza di deformazioni congenite e mortalità perinatale. Perciò il livello di glucosio ematico deve essere attentamente monitorato durante la gravidanza per così evitare un rischio teratogeno. In tali condizioni è richiesto l'uso di insulina.

Le pazienti che hanno pianificato una gravidanza devono informare il medico.

Rischio legato a glimepiride

Non vi sono dati sufficienti circa l'uso di glimepiride in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva che era probabilmente correlata all'azione farmacologica (ipoglicemia) della glimepiride (vedere sezione 5.3).

Di conseguenza la glimepiride non deve essere usata durante tutta la gravidanza.

In caso di trattamento con glimepiride, se la paziente decidesse di entrare in gravidanza o scoprisse di essere in gravidanza, il trattamento deve passare alla terapia insulinica il prima possibile.

Allattamento

Non è noto se l'ecrezione avviene nel latte materno. La glimepiride viene escreta nel latte materno. Poiché altre sulfoniluree passano nel latte materno e poiché v'è il rischio di ipoglicemia nei bambini allattati, l'allattamento al seno durante il trattamento con glimepiride è sconsigliato.

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

Non sono stati effettuati studi riguardo gli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può essere compromessa in conseguenza di ipoglicemia o iperglicemia o, ad esempio, a causa di riduzione della vista. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad es. la guida di un veicolo o l'uso di macchinari).

I pazienti devono essere quindi informati della necessità di assumere precauzioni al fine di evitare l'ipoglicemia durante la guida. Ciò è di particolare importanza nei soggetti che hanno ridotta o che non hanno alcuna consapevolezza dei sintomi premonitori di ipoglicemia, o che hanno episodi frequenti di ipoglicemia. Deve essere considerato se sia opportuno guidare veicoli o usare macchinari in tali circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse risultanti da studi clinici sono state stabilite in base all'esperienza con glimepiride e altre sulfoniluree.

Esse sono elencate di seguito per classe di sistemi e organi e in ordine decrescente di incidenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 di solito reversibili su sospensione del trattamento.

Non nota: grave trombocitopenia con conta piastrinica inferiore a 10.000/ μ l e porpora trombocitopenica.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: vascolite leucocitoclastica, lievi reazioni da ipersensibilità che possono diventare gravi reazioni con dispnea, caduta della pressione sanguigna e talvolta shock.

Non nota: si può verificare allergenicità crociata con sulfoniluree, sulfonamidi e sostanze derivate.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: ipoglicemia

Queste reazioni che spesso si verificano immediatamente, possono essere gravi e non sono sempre facili risolvere. L'incidenza di queste reazioni dipende, come con altre terapie ipoglicemizzanti, da parametri individuali come abitudini alimentari e delle dosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio

Non nota: disturbi visivi, transitori, possono verificarsi specialmente all'inizio del trattamento, dovuti a modifiche dei livelli di glucosio del sangue.

Patologie gastrointestinali

Molto raro: nausea, vomito, diarrea, distensione addominale, disturbi addominali e dolore addominale, che raramente portano all'interruzione del trattamento.

Patologie epatobiliari

Molto raro: alterata funzionalità epatica (es. con colestasi e ittero), epatite e insufficienza epatica

Non nota: aumento degli enzimi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, eruzione cutanea, orticaria e fotosensibilità

Esami diagnostici

Molto raro: riduzione delle concentrazioni sieriche di sodio

Glimepiride EG 2 mg compresse contiene i coloranti giallo Tramonto e tartrazina che possono provocare reazioni allergiche.

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

Dopo l'ingestione di una dose eccessiva, può verificarsi ipoglicemia, che può durare da 12 a 72 ore e ripresentarsi dopo un recupero iniziale. I sintomi potrebbero non presentarsi fino a 24 ore dopo l'ingestione. In generale, si raccomanda l'osservazione in ambiente ospedaliero. Possono manifestarsi nausea, vomito e dolori epigastrici. L'ipoglicemia può in genere essere accompagnata da sintomi neurologici, quali irrequietezza, tremore, disturbi visivi, problemi nella coordinazione, sonnolenza, coma e convulsioni.

Il trattamento consiste principalmente nel prevenire l'assorbimento inducendo il vomito e bevendo in seguito acqua o limonata con carbone attivo (assorbente) e sodio solfato (lassativo). Nel caso in cui siano state ingerite quantità elevate, è indicata una lavanda gastrica e la somministrazione successiva di carbone attivo e sodio solfato. In caso di (grave) sovradosaggio, è indicata l'ospedalizzazione in un reparto di terapia intensiva. Iniziare la somministrazione di glucosio non appena possibile, se necessario con un'iniezione endovenosa in bolo di 50 ml di una soluzione al 50%, seguita da un'infusione di una soluzione al 10%, tenendo sotto stretto controllo la

glicemia. Il trattamento successivo deve essere sintomatico.

Popolazione pediatrica

In particolare quando si tratta ipoglicemia a causa di assunzione accidentale di glimepiride in lattanti e bambini, la dose di glucosio somministrato deve essere attentamente controllata al fine di evitare l'insorgere di una pericolosa iperglicemia. Il livello di glucosio nel sangue deve essere strettamente monitorato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : Ipoglicemizzanti orali, sulfonammidi, derivati dell'urea
Codice ATC: A10BB12

La glimepiride è una sostanza ipoglicemizzante attiva per via orale, appartenente al gruppo delle sulfoniluree. Può essere usata nel diabete mellito non insulino-dipendente.

La glimepiride agisce stimolando il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche. Come con altre sulfoniluree, questo effetto si basa su un aumento della reattività delle cellule beta pancreatiche allo stimolo fisiologico del glucosio. Inoltre, la glimepiride sembra avere un pronunciato effetto extra-pancreatico, postulato anche per altre sulfoniluree.

Secrezione di insulina

Le sulfoniluree regolano la secrezione di insulina, bloccando i canali del potassio sensibile all'ATP 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. Ciò determina il rilascio di insulina per esocitosi.

La glimepiride si lega, con un alto tasso di scambio, alla proteina della membrana delle cellule beta, che è associata al canale del potassio sensibile all'ATP, ma diversa dal sito di legame abituale per sulfoniluree.

Effetto extra-pancreatico

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.

La captazione del glucosio dal sangue al muscolo periferico e al tessuto adiposo avviene per mezzo di proteine specifiche per il trasporto, situate sulle membrane cellulari. Il trasporto del glucosio in questi tessuti rappresenta il passaggio limitante la velocità nell'utilizzo del glucosio stesso. La glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nelle membrane plasmatiche delle cellule muscolari e del tessuto adiposo, producendo una stimolazione della captazione del glucosio.

La glimepiride aumenta l'attività della fosfolipasi C specifica per il glicosil-fosfatidilinositolo, 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.

Generale

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

Non vi è stata una differenza significativa dell'effetto, a seconda che il farmaco sia somministrato 30 minuti o subito prima dei pasti. Nei pazienti diabetici, si può ottenere un buon controllo metabolico nell'arco delle 24 ore con un'unica dose quotidiana.

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 complessivo del farmaco.

Terapia in combinazione con metformina

Uno studio ha mostrato che in pazienti non adeguatamente controllati con la dose giornaliera massima di metformina, la terapia di associazione con glimepiride determina un migliore controllo metabolico rispetto alla metformina in monosomministrazione.

Terapia in combinazione con insulina

Vi sono dati limitati per la terapia in combinazione con insulina. In pazienti che non raggiungono un controllo adeguato con la dose massima di glimepiride, può essere iniziata una terapia concomitante con insulina. In due studi, la combinazione ha ottenuto lo stesso miglioramento del controllo metabolico rispetto all'insulina in monosomministrazione; tuttavia, nella terapia combinata è stata necessaria una dose media di insulina ridotta.

Popolazioni speciali

Bambini e adolescenti

Uno studio clinico 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 HbA1c [-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 HbA1c. 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

A seguito di somministrazione orale, la biodisponibilità di glimepiride è completa. L'assunzione di cibo non influenza in modo rilevante l'assorbimento; solo il tasso di assorbimento è lievemente ridotto. La concentrazione sierica massima (C_{max}) si raggiunge circa 2,5 ore dopo l'assunzione orale (media 0,3 µg/ml durante la somministrazione multipla di 4 mg al giorno) e vi è una relazione lineare tra la dose e sia la C_{max} che l'AUC (area sotto la curva concentrazione/tempo).

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/min).

Negli animali, la glimepiride è escreta nel latte. La glimepiride passa nella placenta. L'attraversamento della barriera ematoencefalica è ridotto.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita sierica media dominante, importante per le concentrazioni sieriche in condizioni di somministrazione ripetuta, è di circa 5-8 ore. Dopo dosi elevate, è stata osservata un'emivita leggermente più lunga.

Dopo un'unica somministrazione di glimepiride radiomarcata, il 58% della radioattività era recuperata nelle urine e il 35% nelle feci. La sostanza immodificata non è stata rilevata nelle urine. Due metaboliti, risultato probabile di una metabolizzazione epatica (l'enzima principale è il CYP2C9), sono stati identificati sia nelle urine che nelle feci: un derivato idrossilato e uno carbossilato. A seguito di somministrazione orale di glimepiride, l'emivita terminale di questi metaboliti è stata rispettivamente da 3 a 6 ore e da 5 a 6 ore.

Il confronto di una dose giornaliera singola o frazionata non mostra significative differenze nella farmacocinetica e anche la variabilità intraindividuale è molto limitata. Non vi è stato un accumulo rilevante.

Popolazioni speciali

I dati di farmacocinetica sono simili nell'uomo e nella donna, così come nei pazienti giovani e anziani (con età

superiore ai 65 anni). Nei pazienti con una clearance della creatinina bassa, si è notata la tendenza a un aumento della clearance della glimepiride e una riduzione della concentrazione sierica media, molto probabilmente derivante da una più rapida eliminazione dovuta al più basso legame proteico. L'eliminazione renale dei due metaboliti è risultata ridotta. Nel complesso, si può ritenere che non esista alcun rischio supplementare di accumulo in tali pazienti.

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

Bambini e adolescenti

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

Gli effetti preclinici osservati si sono verificati a esposizioni sufficientemente superiori all'esposizione umana massima, tali da indicare scarsa rilevanza per l'uso clinico, oppure sono stati causati dall'azione farmacodinamica (ipoglicemia) del farmaco. Questo risultato si basa sugli studi tradizionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. In quest'ultimo caso (che riguarda embriotossicità, teratogenicità e tossicità per lo sviluppo), gli effetti avversi osservati sono stati ritenuti secondari agli effetti ipoglicemici indotti dal farmaco nelle madri e nei figli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato,
Carbossimetilamido sodico (Tipo A),
Magnesio stearato,
Cellulosa microcristallina,
Povidone K 29-32.

Inoltre come coloranti

Glimepiride EG 2 mg compresse: ferro ossido giallo (E172), giallo tramonto FCF (E110), tartrazina (E102), FCF blu brillante (E133).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Glimeride EG 2 mg: 36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/AL:

Glimepiride EG 2 mg: confezione da 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 120 e 180 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

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 10 compresse	A.I.C. n. 036962.013/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 15 compresse	A.I.C. n. 036962.088/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 20 compresse	A.I.C. n. 036962.025/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 30 compresse	A.I.C. n. 036962.037/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 50 compresse	A.I.C. n. 036962.049/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 60 compresse	A.I.C. n. 036962.052/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 90 compresse	A.I.C. n. 036962.064/M
"Glimepiride EG 2 mg compresse" - 120 compresse	A.I.C. n. 036962.076/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Giugno 2006 / 29 Aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO