

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glimepiride Mylan Generics 2 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa da 2 mg contiene 137,8 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse a forma di capsula, piatte, di colore verde, con impresso "GM" -linea di frattura- "2" su di un lato e "G" - linea di frattura- "G" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Glimepiride 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 i diversi regimi terapeutici sono disponibili dosaggi appropriati.

Alla base di un trattamento ottimale del diabete ci deve essere una dieta controllata, un regolare 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.

Il dosaggio è basato sulla determinazione del glucosio ematico ed urinario.

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

Se il controllo non è soddisfacente la dose deve essere aumentata in base ai valori del glucosio ematico, in modo graduale con un intervallo, per ogni aumento, di circa 1-2 settimane, fino a 2, 3 o 4 mg di glimepiride al giorno.

Dosaggi giornalieri superiori a 4 mg di glimepiride non determinano un migliore effetto terapeutico se non in casi eccezionali.

La dose massima giornaliera raccomandata è di 6 mg di glimepiride.

In pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima giornaliera di metformina, può essere iniziata una terapia concomitante con glimepiride.

Mentre la dose di metformina resta invariata, la terapia con glimepiride deve essere iniziata con una dose bassa e poi aumentata a seconda del livello di controllo metabolico desiderato, fino alla dose massima giornaliera. La terapia combinata deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

Nei pazienti non adeguatamente controllati con la massima dose giornaliera di glimepiride, se necessario può essere iniziata una terapia concomitante con insulina. A dosi di glimepiride invariate, si inizia il trattamento insulinico con dosi basse, aumentando tali dosi fino al raggiungimento del controllo metabolico desiderato. La terapia combinata deve essere iniziata sotto attento controllo medico.

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

Nel caso ci si dimentichi di assumere una dose, ciò non deve essere compensato aumentando la dose successiva.

Nel caso che compaia una reazione ipoglicemica con 1 mg di Glimepiride al giorno, questo significa che in tale paziente l'equilibrio metabolico può essere ottenuto 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 la comparsa di ipoglicemia si devono pertanto valutare una riduzione temporanea della posologia o una sospensione della terapia. La correzione della posologia può essere necessaria anche in caso di cambiamenti nel peso del paziente, di un cambiamento nello stile di vita, e nel caso in cui altri fattori aumentino il rischio di ipoglicemia o iperglicemia.

#### Sostituzione di altri antidiabetici orali con glimepiride

Si può generalmente sostituire un altro antidiabetico orale con glimepiride. Per il passaggio a glimepiride deve essere considerato il dosaggio e l'emivita del precedente farmaco. 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 ad un effetto additivo.

La dose iniziale raccomandata è di 1 mg di glimepiride al giorno.

In base alla risposta terapeutica il dosaggio di glimepiride può essere aumentato gradualmente come indicato precedentemente.

#### Sostituzione di insulina con Glimepiride.

In casi eccezionali di pazienti affetti da diabete tipo 2, controllati con insulina, può essere indicato passare all'uso di glimepiride. Questo cambiamento di terapia deve essere eseguito sotto attento controllo medico.

#### Compromissione renale o epatica

Vedere paragrafo 4.3.

#### *Popolazione pediatrica:*

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 monoterapia (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.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse vanno ingerite intere senza masticarle, con un po' di liquido.

### **4.3 Controindicazioni**

Glimepiride è controindicato in pazienti con le seguenti condizioni:

- ipersensibilità alla al principio attivo, ad altre sulfoniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- diabete insulino-dipendente,
- coma diabetico,
- chetoacidosi,
- gravi patologie della funzionalità renale o epatica.

È richiesta una sostituzione con insulina in caso di gravi patologie della funzionalità renale o epatica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Glimepiride deve essere assunta subito prima o durante un pasto.

In caso di pasti a intervalli irregolari e specialmente quando se ne omettano alcuni, il trattamento con glimepiride può determinare ipoglicemia. I possibili sintomi dell'ipoglicemia comprendono: cefalea, fame vorace, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietezza, aggressività, difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato di vigilanza e della capacità di reazione, depressione, confusione, disturbi della parola e della vista, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, vertigini, 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, ansietà, 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 quasi sempre si attenuano con l'assunzione di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali non hanno effetto.

Come accertato con altre sulfoniluree, nonostante l'iniziale successo delle contromisure, l'ipoglicemia può ricomparire.

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

I fattori che favoriscono l'ipoglicemia includono:

- mancanza di volontà o (più comunemente nei pazienti anziani) incapacità del paziente a cooperare
- malnutrizione, irregolarità nell'orario dei pasti, pasti omessi o periodi di digiuno
- modifica della dieta

- squilibrio tra sforzo fisico e assunzione di carboidrati
- consumo di alcolici, specialmente in concomitanza del mancato consumo del pasto
- compromissione della funzionalità renale
- grave insufficienza epatica
- sovradosaggio di glimepiride
- 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 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.

In situazioni stressanti (quali ad esempio traumi, operazioni chirurgiche, infezioni con febbre ecc.) può essere indicato passare temporaneamente alla terapia insulinica.

#### Compromissione epatica e/o renale

Non esistono esperienze circa l'uso di glimepiride in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e in pazienti dializzati. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica è indicato passare alla terapia insulinica.

#### Deficit di G6PD

Il trattamento di pazienti con deficit di G6PD con sulfaniluree può portare ad anemia emolitica. Dal momento che glimepiride appartiene alla classe delle sulfaniluree, deve essere prestata cautela in pazienti affetti da deficit di G6PD e deve essere considerata una alternativa diversa da una sulfanilurea.

Questo prodotto contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi totale o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

A seguito dell'assunzione di glimepiride insieme ad altri medicinali può manifestarsi sia un aumento che una diminuzione indesiderata dell'attività ipoglicemizzante della glimepiride. Per questo motivo, altri medicinali devono essere assunti solo dopo aver avvertito il medico o dietro sua prescrizione.

La glimepiride è metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). È noto che il suo metabolismo è influenzato dalla concomitante somministrazione di induttori (quali ad es. la rifampicina) o inibitori (ad es. il fluconazolo) del CYP2C9.

I risultati di uno studio di interazione *in vivo*, riportato in letteratura, hanno dimostrato che l'AUC della glimepiride è quasi raddoppiata in presenza di fluconazolo, che è uno dei più potenti inibitori del CYP2C9.

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

Potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante e pertanto in alcuni casi reazioni ipoglicemiche possono manifestarsi con l'assunzione di uno dei seguenti medicinali, per esempio:

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone
- insulina e prodotti antidiabetici orali, come metformina
- salicilati e acido p-ammino-salicilico
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili
- cloramfenicolo
- alcune sulfonamidi ad azione protratta
- tetraciline
- antibiotici chinolonici
- claritromicina
- anti-coagulanti cumarinici
- fenfluramina
- disopiramide
- fibrati
- ACE-inibitori
- fluoxetina
- MAO inibitori
- allopurinolo
- probenecid
- sulfinpirazone
- simpaticolitici
- ciclofosfamidi, trofosfamidi e ifosfamidi
- miconazolo
- fluconazolo
- pentossifillina (ad alte dosi parenterali)
- tritoqualina

Una riduzione dell'azione ipoglicemizzante con un conseguente aumento dei livelli del glucosio ematico può verificarsi quando uno dei seguenti medicinali viene assunto, per esempio:

- estrogeni e progestinici
- saluretici e diuretici tiazidici
- agenti stimolanti la tiroide e glucocorticoidi
- derivati della fenotiazina, clorpromazina
- adrenalina e simpaticomimetici
- acido nicotinico (alti dosaggi) e derivati dell'acido nicotinico
- lassativi (uso protratto)
- fenitoina, diazossido
- glucagone, barbiturici e rifampicina
- acetazolamide.

Gli H<sub>2</sub>-antagonisti, i beta-bloccanti, la clonidina e la reserpina possono indurre sia potenziamento sia diminuzione dell'effetto di riduzione dei livelli glicemici.

Sotto l'influenza dei 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 alcol può potenziare o ridurre l'azione ipoglicemizzante della glimepiride in un modo non prevedibile.

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

Colesevelam si lega alla glimepiride e riduce l'assorbimento di glimepiride dal tratto gastro-intestinale. Nessuna interazione è stata osservata quando la glimepiride è stata presa almeno 4 ore prima di colesevelam. Pertanto, la glimepiride deve essere somministrata almeno 4 ore prima di colesevelam.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

###### *Rischi correlati al diabete*

In corso di gravidanza concentrazioni di glucosio ematico fuori della norma sono associate ad una maggiore incidenza di anomalie congenite e di mortalità perinatale. La glicemia deve pertanto essere strettamente monitorata durante la gravidanza per evitare il rischio teratogeno. In tali circostanze è richiesto l'uso di insulina. Le pazienti che intendono avere una gravidanza devono informare il proprio medico.

###### *Rischio correlato alla glimepiride*

Non ci sono dati sufficienti derivanti dall'uso della glimepiride in donne in gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato tossicità a carico della funzione riproduttiva presumibilmente correlata all'azione farmacologica (ipoglicemizzante) della glimepiride (vedere paragrafo 5.3).

Di conseguenza la glimepiride non deve essere assunta nel corso dell'intera 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

Non è noto se avvenga escrezione nel latte umano. La glimepiride è escreta nel latte di ratto. Poiché altre sulfaniluree passano nel latte materno e vi è il rischio di ipoglicemia nel lattante, 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 condotti studi sulla capacità di guidare ed usare macchine.

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può essere alterata come conseguenza di una ipoglicemia o iperglicemia o per esempio per alterazioni visive. Questo può costituire un rischio in situazioni durante le quali tali capacità sono di particolare importanza (es. guidare autoveicoli od operare su macchinari).

I pazienti devono essere informati al fine di prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori di ipoglicemia o che sono soggetti a frequenti episodi di ipoglicemia. Occorre tenere conto in tali circostanze se sia consigliabile o meno guidare oppure operare su macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse derivate da studi clinici, sono basate sull'esperienza con glimepiride ed altre sulfaniluree, e sono elencate sotto secondo la classificazione per sistema ed organo e in ordine decrescente di incidenza:

	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	Trombocitopenia leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, eritropenia, anemia emolitica e pancitopenia. Queste alterazioni sono solitamente reversibili alla sospensione del trattamento		Trombocitopenia grave con conta piastrinica inferiore a 10.000/mcl e porpora trombocitopenica.
Disturbi del sistema immunitario		Vasculite leucocitoclastica. Lievi reazioni di ipersensibilità che possono evolvere in reazioni gravi con dispnea, riduzione della pressione arteriosa e talvolta shock.	È possibile allergia crociata alle sulfaniluree, sulfonamidi o sostanze derivate
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia. Queste reazioni ipoglicemiche di solito compaiono immediatamente, possono essere gravi e non sono sempre facili da correggere. Come per altre terapie ipoglicemiche, la comparsa di tali reazioni dipende da fattori individuali quali le abitudini alimentari ed il dosaggio (vedere paragrafo 4.4).		
Patologie dell'occhio			Temporanei disturbi visivi, in particolare all'inizio del trattamento e sono dovuti ai cambiamenti nei livelli di glucosio nel sangue.
Patologie gastrointestinali	Disgeusia	Nausea, vomito, diarrea, distensione addominale, disturbi addominali e dolore addominale. Queste alterazioni richiedono raramente l'interruzione della terapia	
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale (es: con colestasi e ittero), epatite, insufficienza epatica	Aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute	Alopecia		Possono verificarsi reazioni di

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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).

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Per ingestione di dosi eccessive può verificarsi uno stato di ipoglicemia che può durare da 12 a 72 ore e che può ripetersi dopo un miglioramento iniziale. I sintomi possono non essere presenti fino a 24 ore dopo l'assunzione del farmaco. In generale si raccomanda che il controllo avvenga 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*

In primo luogo il trattamento deve impedire l'assorbimento della glimepiride inducendo il vomito e bevendo in seguito 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 attivo e sodio solfato. Nel caso di (grave) sovradosaggio è consigliata l'ospedalizzazione in un 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 deve eseguire un trattamento sintomatico.

### Popolazione pediatrica

In particolare nel trattare casi di ipoglicemia da accidentale assunzione di glimepiride da parte di bambini e di ragazzi, la dose di glucosio deve essere attentamente controllata per evitare di causare una iperglicemia pericolosa. La glicemia deve essere attentamente monitorata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline: Sulfoniluree, codice ATC: A10B B12.

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.

### Meccanismo di azione

La glimepiride agisce principalmente stimolando la secrezione di 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 avere pronunciati effetti extrapancreatici attesi anche per altre sulfaniluree.

### Secrezione di insulina

Le sulfaniluree regolano la secrezione di insulina bloccando i canali del potassio sensibili all'ATP situati nelle membrane delle cellule beta. Il blocco dei canali del potassio induce una depolarizzazione delle cellule beta col risultato - a seguito dell'apertura del canale 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, ad una proteina 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 dal 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 rappresenta il fattore limitante l'utilizzo del glucosio stesso. La glimepiride aumenta rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nella membrana delle cellule muscolari e del tessuto adiposo col risultato finale di aumentato assorbimento 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-bisfosfato che, a sua volta, inibisce la gluconeogenesi.

#### Effetti farmacodinamici

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 sono state notate significative differenze degli effetti provocati a seconda che il farmaco venga dato 30 minuti prima o immediatamente prima del pasto. Nel paziente diabetico si può ottenere un buon controllo metabolico per 24 ore con una dose unica 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 globale del farmaco.

#### Terapia combinata con metformina

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

#### Terapia combinata con insulina

I dati sulla terapia combinata con insulina sono limitati. Nei pazienti che non sono adeguatamente controllati con il massimo dosaggio di glimepiride, può essere iniziato un trattamento insulinico concomitante. In due studi la terapia combinata ha prodotto un miglioramento del controllo metabolico pari a quello ottenuto con l'insulina in monosomministrazione; tuttavia, in terapia combinata è stata necessaria una dose media di insulina più bassa.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

Uno studio clinico con controllo attivo (glimepiride fino a 8 mg al giorno o metformina fino a 2.000 mg al giorno) della durata 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 la glimepiride non ha raggiunto i criteri di non-inferiorità rispetto alla metformina nella variazione media rispetto al basale di HbA1c. La differenza tra i trattamenti è stata 0,44% a favore della metformina. Il limite superiore (1,05) dell'intervallo di confidenza al 95% per la differenza non è stato inferiore allo 0,3% del margine di non-inferiorità.

Dopo il trattamento con glimepiride, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto ai pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

La glimepiride ha un volume di distribuzione molto basso (circa 8,8 litri) che è approssimativamente 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 viene escreta nel latte. La glimepiride attraversa la placenta. Il passaggio della barriera emato-encefalica è limitato.

### Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita plasmatica media dominante, fattore importante per le concentrazioni sieriche 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. Nelle urine non è stata rilevata la sostanza non modificata. Due metaboliti, molto probabilmente risultanti della metabolizzazione epatica (l'enzima più importante è il 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 frazionata non mostra differenze significative nella farmacocinetica e anche la variabilità individuale è molto bassa. Non è stato osservato accumulo significativo.

### Popolazioni speciali

I dati di farmacocinetica sono simili nei maschi e nelle femmine 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 parametri farmacocinetici in cinque pazienti non diabetici sottoposti ad intervento chirurgico del dotto biliare sono risultati equivalenti a quelli dei volontari sano.

### Popolazione pediatrica

Uno studio dopo alimentazione 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-fine),  $C_{max}$  e  $t_{1/2}$  simili a quelli precedentemente osservati negli adulti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti preclinici osservati sono relativi ad esposizioni sufficientemente più elevate di quelle massime nell'uomo indicando una scarsa attinenza con l'uso clinico, oppure sono conseguenti all'azione farmacodinamica della molecola (ipoglicemia). Questo risultato è basato su studi di farmacologia convenzionale di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenesi e tossicità riproduttiva. In questi ultimi (comprendenti embriotossicità, teratogenicità e tossicità dello sviluppo), gli effetti avversi rilevati erano considerati come secondari agli effetti ipoglicemici indotti dal farmaco sulle madri e nella prole.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
povidone K25  
cellulosa microcristallina  
magnesio stearato  
carbossimetilamido sodico (tipo A)  
ossido di ferro giallo (E 172)  
indaco carminio- lacca di alluminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Conservare nella confezione originale

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVdC alluminio.  
Confezioni da 30, 50, 60, 90, 100, 120 o 250 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A. – Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano

## **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

2 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958015  
2 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958027  
2 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958039  
2 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958041  
2 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958054  
2 mg compresse 120 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958066  
2 mg compresse 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036958078

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 giugno 2006

Data del rinnovo più recente: 18 marzo 2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**