

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse

Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse

Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse

Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Ogni compressa contiene 1 mg di glimepiride.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 70,81 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4)

Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 141,08 mg di lattosio monoidrato, 0,14 mg di tartrazina (E102) e 0.11 mg di Giallo tramonto FCF (E110) (vedere paragrafo 4.4).

Ogni compressa contiene 3 mg di glimepiride.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 140,71 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Ogni compressa contiene 4 mg di glimepiride.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 139,60 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Descrizione:

La compressa è piatta, oblunga, con bordi smussati, con inciso "G" su di un lato e con linea di frattura sull'altro.

Glimepiride Aurobindo Italia 1mg: le compresse sono di colore rosa, con dimensioni di 8,0 x 4,1mm

Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg: le compresse sono di colore verde, con dimensioni di 10,1 x 5,1 mm.

Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg: le compresse sono di colore giallo, con dimensioni di 10,1 x 5,1 mm

Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg: le compresse sono di colore azzurro, con dimensioni di 10,1 x 5,1 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Glimepiride è indicata per il 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

Per uso orale.

Alla base di un trattamento efficace del diabete ci deve essere una dieta adeguata, un regolare esercizio fisico, oltre al sistematico controllo del sangue e delle urine. Gli antidiabetici orali o l'insulina, non possono compensare il mancato rispetto della dieta da parte del paziente.

#### Posologia

Il dosaggio viene determinato in base ai valori di glucosio nel sangue e nelle urine.

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.

Per i differenti regimi posologici sono disponibili dosaggi appropriati.

Se il controllo non è soddisfacente, la dose deve essere aumentata sulla base del controllo glicemico, 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.

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

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

Mentre si mantiene costante la dose di metformina, si inizia il trattamento con glimepiride con una dose bassa, titolando la dose a seconda del livello desiderato di controllo metabolico fino alla dose massima giornaliera. La terapia combinata deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

In pazienti non adeguatamente controllati con il massimo della dose giornaliera di glimepiride, se necessario può essere iniziato un trattamento insulinico concomitante. Mentre si mantiene costante la dose di glimepiride, si inizia il trattamento con insulina con dosi basse, aumentando tali dosi a seconda del livello desiderato del compenso metabolico.

La terapia combinata deve essere iniziata sotto attento controllo medico.

Normalmente è sufficiente una dose unica giornaliera di glimepiride. Si raccomanda che questa dose venga assunta prima o durante una colazione sostanziosa, o in mancanza della colazione, subito prima o durante il pasto principale.

Nel caso ci si dimentichi di assumere una dose non si deve correggere la dimenticanza aumentando la dose successiva.

Se in un paziente si verifica una reazione ipoglicemica con la dose di 1 mg di glimepiride al giorno, significa che tale paziente può essere controllato con la sola dieta.

Nel corso del trattamento, dal momento che un miglioramento del controllo del diabete è associato ad una aumentata sensibilità all'insulina, la richiesta di glimepiride può diminuire. Per evitare la comparsa di ipoglicemia si devono pertanto valutare una tempestiva riduzione della dose o una sospensione della terapia. Una modifica della posologia può rendersi necessaria anche in caso di cambiamenti nel peso del paziente o nello stile di vita, o nel caso in cui altri fattori aumentino il rischio di ipoglicemia o iperglicemia.

#### *Passaggio da altri antidiabetici orali alla glimepiride*

In genere si può effettuare un passaggio da altri antidiabetici orali alla glimepiride. Per il passaggio alla glimepiride devono essere considerati il dosaggio e l'emivita del precedente prodotto medicinale. In alcuni casi, specialmente con gli antidiabetici con lunga emivita (per esempio clorpropamide), è raccomandato un periodo di interruzione di alcuni giorni al fine di minimizzare il rischio 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, la dose di glimepiride può essere incrementata gradualmente così come indicato in precedenza.

#### *Passaggio dall'insulina alla glimepiride*

In casi eccezionali, in pazienti affetti da diabete di tipo 2 precedentemente controllati con insulina, può essere indicato il passaggio alla glimepiride. Il passaggio deve avvenire sotto stretto controllo medico.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale o epatica:*

Vedere paragrafo 4.3.

##### *Popolazione pediatrica*

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

I dati della sicurezza e dell'efficacia disponibili nella popolazione pediatrica sono insufficienti e pertanto questo uso non è raccomandato.

#### Modo di somministrazione

Le compresse vanno ingerite con un po' di liquido.

### **4.3 Controindicazioni**

Glimepiride Aurobindo Italia è controindicata nei pazienti con le seguenti condizioni:

- ipersensibilità alla glimepiride, altre sulfaniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

- diabete mellito di tipo I;
- 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 poco prima o durante un pasto.

Quando i pasti vengono assunti ad orari irregolari o addirittura non vengono consumati, il trattamento con glimepiride può determinare ipoglicemia. I possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: cefalea, fame vorace, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietezza, aggressività, difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato di vigilanza e del tempo di reazione, depressione, confusione, disturbi della parola e della vista, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, capogiri, debolezza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di coscienza fino ed incluso il coma, respirazione superficiale e bradicardia.

Inoltre possono presentarsi 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 ictus.

I sintomi quasi sempre possono essere rapidamente controllati con l'assunzione immediata di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali sono inefficaci.

Dall'esperienza con altre sulfaniluree è noto che, nonostante l'iniziale successo delle contromisure, l'ipoglicemia può ricomparire.

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

I fattori che favoriscono l'ipoglicemia includono:

- scarsa cooperazione o, più comunemente nei pazienti più anziani, incapacità del paziente a cooperare
- malnutrizione, irregolarità nell'orario dei pasti, pasti omessi o periodi di digiuno
- modifica della dieta
- squilibrio tra attività fisica e assunzione di carboidrati
- consumo di alcolici, in particolare se concomitante a mancato consumo del pasto
- compromissione della funzionalità renale
- grave disfunzione epatica
- sovradosaggio di glimepiride
- alcune patologie del sistema endocrino non compensate che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla contro-regolazione dell'ipoglicemia (come ad esempio in alcuni disturbi della funzionalità tiroidea e dell'ipofisi anteriore o in caso di insufficienza surrenalica)

- contemporanea somministrazione di alcuni altri prodotti 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.

Durante il trattamento con glimepiride si richiede un controllo regolare dei valori ematici (specialmente dei leucociti e dei trombociti) ed epatici.

In situazioni di stress (quali ad esempio traumi, operazioni chirurgiche, infezioni con febbre, ecc.) può essere indicato il passaggio temporaneo all'insulina.

Non esistono sufficienti esperienze relative all'uso di glimepiride in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o in pazienti in dialisi. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica è indicato il passaggio all'insulina.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficit del G6PD può causare anemia emolitica. Poiché la glimepiride appartiene alla classe delle sulfaniluree, deve essere usata cautela nei pazienti con deficit del G6PD e deve essere considerata un'alternativa che non sia una sulfanilurea.

Glimepiride Aurobindo Italia contiene lattosio monoidrato.

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

#### **Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg**

Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg contiene giallo tramonto FCF (E110) e tartrazina (E102).

Possono causare reazioni allergiche.

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**

Se glimepiride viene somministrata contemporaneamente ad alcuni medicinali possono verificarsi sia aumenti che diminuzioni indesiderate dell'azione ipoglicemizzante di glimepiride. Per questo motivo, altri medicinali devono essere assunti solo dopo aver avvertito il medico o dietro sua prescrizione.

Glimepiride è metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). E' noto che il suo metabolismo è influenzato dalla somministrazione concomitante di induttori del CYP2C9 (ad esempio rifampicina) o di inibitori (ad esempio fluconazolo).

I risultati di uno studio di interazioni *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 maturata con glimepiride e con altre sulfaniluree devono essere menzionate le interazioni di seguito riportate.

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

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone,
- insuline e altri prodotti antidiabetici orali, come la metformina,
- salicilati e acido para-amino-salicilico,
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili,
- cloramfenicolo, alcune sulfonamidi a lunga durata d'azione, tetracicline, antibiotici chinolonici e claritromicina,
- anticoagulanti cumarinici,
- fenfluramina,
- disopiramide
- fibrati,
- ACE-inibitori,
- fluoxetina, MAO-inibitori
- allopurinolo, probenecid, sulfinpirazone
- simpaticolitici,
- ciclofosfamide, trofosfamide e ifosfamidi,
- miconazolo, fluconazolo
- pentossifillina (alte dosi parenterali),
- tritoqualina.

Una diminuzione dell'azione ipoglicemizzante e conseguente aumento della glicemia possono verificarsi con, per esempio, con l'assunzione di uno dei seguenti prodotti medicinali:

- estrogeni e progestinici,
- saluretici, diuretici tiazidici,
- agenti stimolanti la tiroide, glucocorticoidi,
- derivati fenotiazinici, clorpromazina,
- adrenalina e simpaticomimetici,
- acido nicotinico (a dosi elevate) e derivati dell'acido nicotinico,
- lassativi (dopo un 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 un aumento che una diminuzione dell'effetto ipoglicemizzante.

Sotto l'influenza di medicinali simpaticolitici quali i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una contro-regolazione adrenergica dell'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti.

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

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

Colesevelam si lega alla glimepiride e riduce l'assorbimento di glimepiride dal tratto gastrointestinale. Non si sono osservate interazioni quando glimepiride è stata assunta almeno 4 ore prima di colesevelam. Pertanto, si deve somministrare glimepiride almeno 4 ore prima di colesevelam.

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

##### Gravidanza

###### *Rischio correlato al diabete*

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

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

Non vi sono dati sufficienti derivanti dall'uso di glimepiride in donne in gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva probabilmente correlata all'effetto farmacologico (ipoglicemia) della glimepiride (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, glimepiride non deve essere utilizzata durante l'intero periodo della gravidanza. Se la paziente in terapia con glimepiride intende iniziare una gravidanza o nel caso in cui venga accertata una gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sostituito con una terapia con insulina appena possibile.

##### 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 è sconsigliato durante la terapia con glimepiride.

##### Fertilità

Non sono dati disponibili sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può essere alterata compromessa come conseguenza di una ipoglicemia o iperglicemia o, per esempio, a seguito di compromissione della visione. Questo può costituire un rischio in situazioni durante le quali tali capacità sono di particolare importanza (come guidare automobili 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 quei pazienti che hanno riduzione o assenza di sintomi premonitori di ipoglicemia oppure 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 segnalate negli studi clinici sono basati sull'esperienza con glimepiride e altre sulfaniluree e sono elencate sotto di seguito per classe di organi ed in ordine decrescente di incidenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, eritrocitopenia, anemia emolitica e pancitopenia <sup>1)</sup>
	Non nota	Grave trombocitopenia con conta piastrinica inferiore a 10.000/ $\mu$ l e porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Vasculite leucocitoclastica. Lievi reazioni da ipersensibilità che possono evolversi in reazioni serie con dispnea, diminuzione della pressione sanguigna ed a volte shock.
	Non nota	E' possibile allergia crociata con le sulfaniluree, sulfonamidi o sostanze correlate
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipoglicemia <sup>2)</sup>
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi visivi <sup>3)</sup>
Patologie gastrointestinali	Raro	Disgeusia
	Molto raro	Nausea, vomito, diarrea, distensione addominale, disturbi addominali e dolore addominale <sup>4)</sup>
Patologie epatobiliari	Molto raro	Funzionalità epatica anormale (ad es. con colestasi ed ittero), epatite ed insufficienza epatica.
	Non nota	Aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Alopecia
	Non nota	Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, eruzione cutanea, orticaria e fotosensibilità
Esami diagnostici	Raro	Aumento di peso
	Molto raro	Riduzione del sodio nel sangue

<sup>1)</sup> Queste alterazioni sono in generale reversibili a seguito dell'interruzione del trattamento.

<sup>2)</sup> Queste reazioni ipoglicemiche avvengono per lo più immediatamente, possono essere gravi e di non facile correzione. Il verificarsi di queste reazioni dipende, come per altre terapie ipoglicemizanti, da fattori individuali come le abitudini dietetiche e dalla dose (vedere anche il paragrafo 4.4).



<sup>3)</sup> Questi disturbi sono transitori e possono manifestarsi soprattutto all'inizio del trattamento, a causa delle variazioni della glicemia.

<sup>4)</sup> Queste reazioni raramente conducono all'interruzione del trattamento.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Per ingestione di dosi eccessive può verificarsi uno stato di ipoglicemia che può durare da 12 a 72 ore e che può ricomparire dopo un iniziale recupero. I sintomi possono non presentarsi fino a 24 ore dopo l'assunzione del farmaco. In generale si raccomanda l'osservazione in ambiente ospedaliero.

Possono verificarsi nausea, vomito e dolore epigastrico. L'ipoglicemia può essere accompagnata generalmente da una sintomatologia neurologica come irrequietezza, tremore, disturbi della vista, problemi di coordinazione, sonnolenza, coma e convulsioni.

### Trattamento

Il trattamento consiste anzitutto nel prevenire l'assorbimento del farmaco ingerito provocando il vomito, poi somministrando acqua o limonata con aggiunta di carbone attivo (adsorbente) e di sodio solfato (lassativo). Nel caso sia stata ingerita una elevata quantità di farmaco, è indicata una lavanda gastrica seguita dalla somministrazione successiva di carbone attivo e sodio solfato. Nel caso di (grave) sovradosaggio è indicato il ricovero in una unità 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.

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 calcolata per evitare di causare una iperglicemia pericolosa. La glicemia deve essere strettamente monitorata.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ipoglicemizzanti, escluse le insuline: Sulfonamidi, derivati dell'urea. Codice ATC: A10BB12.

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

La glimepiride agisce principalmente stimolando la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche. Come per le altre sulfaniluree questo effetto è il risultato di una aumentata risposta delle cellule pancreatiche beta allo stimolo fisiologico del glucosio. Inoltre, la glimepiride sembra possedere un pronunciato effetto extrapancreatico ipotizzato anche per altre sulfaniluree.

#### Secrezione di insulina

Le sulfaniluree regolano la secrezione di insulina bloccando il canale del potassio sensibile all'ATP situato nelle membrane delle cellule beta. Il blocco dei canali del potassio induce una depolarizzazione delle cellule beta col risultato - a seguito dell'apertura dei canali del calcio - di un aumentato afflusso di calcio nelle cellule. Questo determina il rilascio di insulina per esocitosi.

La glimepiride si lega, con un alto tasso di scambio, ad una proteina della membrana delle cellule beta associata al canale del potassio sensibile all'ATP ma in un sito di legame diverso da quello usuale per le sulfaniluree.

#### Attività extrapancreatica

Gli effetti extrapancreatici sono, ad esempio, una 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 nell'utilizzo del glucosio stesso. La glimepiride aumenta molto rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nella membrana delle cellule muscolari e del tessuto adiposo col risultato finale di una aumentata captazione di glucosio.

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

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

#### Generali

Nelle persone sane, la dose minima efficace per via orale 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 evidenziate differenze significative dell'effetto terapeutico se il medicinale viene somministrato 30 minuti prima o immediatamente prima di un pasto. Nei pazienti diabetici 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 di associazione con glimepiride determina un migliore controllo metabolico rispetto alla metformina come unico farmaco.

#### Terapia combinata con insulina

I dati sulla terapia combinata con insulina sono limitati. Nei pazienti che non sono adeguatamente controllati con la dose massima 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 da sola; 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 condotto su 285 bambini (8-17 anni d'età) con diabete di tipo 2.

Sia glimepiride che metformina hanno mostrato una riduzione significativa di HbA1c rispetto al basale (glimepiride -0,95 (es 0,41); metformina -1,39 (es 0,40)). Tuttavia, la glimepiride non ha raggiunto i criteri di non-inferiorità rispetto a metformina nella variazione media di HbA1c rispetto al basale. La differenza tra i trattamenti è stata 0,44% in favore di metformina. Il limite superiore (1,05) dell'intervallo di confidenza al 95% per la differenza non era inferiore al margine di non-inferiorità dello 0,3%.

Dopo il trattamento con glimepiride, non sono stati evidenziati nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto ai pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati sull'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. La concentrazione massima sierica massima (C<sub>max</sub>) viene raggiunta approssimativamente 2,5 ore dopo l'assunzione orale (in media 0,3 µg/ml per una dose multipla di mg/die) ed è presente un rapporto lineare tra la dose e sia la C<sub>max</sub> sia 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/minuto).

Nell'animale la glimepiride viene escreta nel latte. La glimepiride attraversa la placenta. Il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica è limitato.

### Biotrasformazione ed eliminazione:

Il tempo di dimezzamento nel siero, che è rilevante per le concentrazioni sieriche in condizioni di dosi ripetute, è di circa 5,8 ore. Dopo somministrazione di dosi elevate, si sono notati 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, quali risultato probabile di una metabolizzazione epatica (l'enzima maggiore è il CYP2C9), sono stati identificati sia nelle feci che nelle urine: un derivato idrossilico ed uno carbossilico. Dopo somministrazione orale di glimepiride l'emivita terminale dei due metaboliti era rispettivamente di 3-6 ore e di 5-6 ore.

Il confronto tra la mono-somministrazione giornaliera singola e ripetuta non mostra significative differenze nella farmacocinetica e la variabilità intra-individuale è risultata molto bassa. Non è stato osservato un accumulo rilevante.

### Popolazioni speciali

I dati di farmacocinetica sono simili nell'uomo e nella donna così come nei pazienti giovani ed anziani (con età superiore ai 65 anni). Nei pazienti con 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 un ridotto legame con le proteine.

L'eliminazione renale dei due metaboliti è risultata compromessa. Si può ritenere che in questi pazienti non ci sia un rischio addizionale di accumulo.

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

### Popolazione pediatrica

Uno studio a stomaco pieno che studiava la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di una singola dose di 1 mg di glimepiride in 30 pazienti pediatrici (4 bambini di età da 10 a 12 anni e 26 bambini di età da 12 a 17 anni) con diabete di tipo 2 ha mostrato valori medi di AUC(0-fine), C<sub>max</sub> e t<sub>1/2</sub> simili a quelli osservati precedentemente 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'attività farmacodinamica della molecola (ipoglicemia). Questo risultato è basato su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenesi, tossicità riproduttiva. In questi ultimi (comprendenti embriotossicità, teratogenesi e tossicità sullo sviluppo), gli effetti avversi osservati erano considerati come secondari agli effetti ipoglicemici indotti dal farmaco nelle madri e nella prole.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

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

Agenti coloranti:

[Comprese da 1 mg]:

Ferro ossido rosso (E172)

[Comprese da 2 mg]:

Ferro ossido giallo (E172)

Tartrazina (E102)

Blu Brillante FCF (E133)

Giallo tramonto FCF (E110)

[Comprese da 3 mg]:

Ferro ossido giallo (E172)

[Comprese da 4 mg]:

Carminio d'indaco (E132).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC /alluminio.

Confezioni da 1 mg, 2 mg, 3 mg e 4 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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).*

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.,  
Via San Giuseppe, 102  
21047 Saronno (VA)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642017  
Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 20 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642029  
Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642031  
Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642043  
Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642056  
Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642068  
Glimepiride Aurobindo Italia 1 mg compresse – 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642070  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642082  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 20 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642094  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642106  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642118  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642120  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642132  
Glimepiride Aurobindo Italia 2 mg compresse – 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642144  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642157  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 20 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642169  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642171  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642183  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642195  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642207  
Glimepiride Aurobindo Italia 3 mg compresse – 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642219  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642221  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 20 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642233  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642245  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642258  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642260  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642272  
Glimepiride Aurobindo Italia 4 mg compresse – 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 038642284

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

Data della prima autorizzazione: 25/02/2009

Data del rinnovo più recente: 25/11/2014

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

Agenzia Italiana del Farmaco