RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glimepiride Sandoz GmbH 1 mg compresse.
Glimepiride Sandoz GmbH 2 mg compresse.
Glimepiride Sandoz GmbH 3 mg compresse.
Glimepiride Sandoz GmbH 4 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glimepiride Sandoz GmbH 1 mg compresse.
Ogni compressa contiene 1 mg di glimepiride.
Glimepiride Sandoz GmbH 2 mg compresse.
Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride.
Glimepiride Sandoz GmbH 3 mg compresse.
Ogni compressa contiene 3 mg di glimepiride.
Glimepiride Sandoz GmbH 4 mg compresse.
Ogni compressa contiene 4 mg di glimepiride.

Eccipienti: contiene 142,22 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Le compresse possono essere divise in due metà uguali.
Dove disponibili, si devono usare compresse ad un dosaggio più basso.

Glimepiride Sandoz GmbH 1 mg compresse.
Compresse rosa, leggermente screziate, oblunghe, piatte, dai margini smussati, con linea di frattura su entrambi i lati e la scritta in rilievo "G1" su un lato.
Glimepiride Sandoz GmbH 2 mg compresse.
Compresse verdi, leggermente screziate, oblunghe, piatte, dai margini smussati, con linea di frattura su entrambi i lati e la scritta in rilievo "G2" su un lato.
Glimepiride Sandoz GmbH 3 mg compresse.
Compresse gialle, leggermente screziate, oblunghe, piatte, dai margini smussati, con linea di frattura su entrambi i lati e la scritta in rilievo "G3" su un lato.
Glimepiride Sandoz GmbH 4 mg compresse.
Compresse blu, leggermente screziate, oblunghe, piatte, dai margini smussati, con linea di frattura su entrambi i lati e la scritta in rilievo "G4" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Glimepiride è indicata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 quando dieta, esercizio fisico e riduzione del peso corporeo da soli non sono sufficienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

La base per un trattamento di successo del diabete è una buona dieta, un'attività fisica regolare, così come controlli abituali di sangue e urine. Le compresse o l'insulina non possono compensare gli effetti negativi che derivano dalla mancata osservanza della dieta raccomandata.

Il dosaggio viene determinato sulla base dei risultati delle analisi del glucosio ematico e urinario.

La dose iniziale corrisponde a 1 mg di glimepiride al giorno. Nel caso si raggiunga un buon controllo, questa posologia deve essere adottata come terapia di mantenimento.

Per i diversi regimi terapeutici sono disponibili compresse di dosaggi appropriati.
Se il controllo non è soddisfacente, la dose deve essere aumentata in base alla verifica della glicemia e in modo graduale, con un intervallo di circa 1-2 settimane tra ogni incremento, fino a 2, 3 o 4 mg di glimepiride al giorno.

Un dosaggio superiore a 4 mg di glimepiride al giorno determina risultati migliori solo in casi eccezionali. La dose massima giornaliera raccomandata è pari a 6 mg di glimepiride.

Nei pazienti non controllati adeguatamente con una dose massima giornaliera di metformina è possibile iniziare una terapia concomitante con glimepiride. Mantenendo costante la dose di metformina, si inizia la terapia con glimepiride con una dose bassa, aumentandola poi in funzione del livello di controllo metabolico desiderato, fino alla dose massima giornaliera.
La terapia di combinazione deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

Se necessario, nei pazienti non controllati adeguatamente con la dose massima giornaliera di glimepiride è possibile iniziare una terapia concomitante con insulina. Mantenendo costante la dose di glimepiride, iniziare il trattamento con insulina ad una dose bassa, aumentandola poi in funzione del livello di controllo metabolico desiderato. La terapia di combinazione deve essere iniziata sotto stretto controllo medico.

In genere una singola dose giornaliera di glimepiride è sufficiente. Si raccomanda l'assunzione immediatamente prima o durante una prima colazione abbondante o, se questa non viene assunta, poco prima o durante il primo pasto principale.

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

Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido.

Nel caso un paziente manifesti una reazione ipoglicemica con 1 mg di glimepiride al giorno, questo significa che il paziente può essere controllato con la sola dieta.

In corso di trattamento, poiché un miglioramento nel controllo del diabete è associato a un aumento della sensibilità all'insulina, il fabbisogno di glimepiride potrebbe diminuire. Per evitare l'ipoglicemia si deve pertanto considerare l'opportunità di ridurre tempestivamente la dose o di interrompere la terapia.

Un cambiamento della dose può essere necessario, se si verificano modifiche del peso corporeo o dello stile di vita del paziente, oppure in presenza di altri fattori che determinano un aumento del rischio di ipo- o iperglicemia.

Passaggio da altri agenti ipoglicemizzanti orali alla glimepiride

Il passaggio da altri ipoglicemizzanti orali alla glimepiride è in genere possibile. Per il passaggio a glimepiride è necessario considerare il dosaggio e l'emivita del precedente prodotto medicinale. In alcuni casi, specialmente con gli antidiabetici caratterizzati da una lunga emivita (per esempio clorpropamide), è consigliabile adottare un periodo di interruzione di alcuni giorni, allo scopo di minimizzare i rischi di reazioni ipoglicemiche dovute agli effetti additivi. La dose iniziale raccomandata è di 1 mg di glimepiride al giorno. La dose può essere poi incrementata gradualmente in base alla risposta, come indicato in precedenza.

Passaggio dall'insulina a glimepiride
In casi eccezionali, nel caso di pazienti affetti da diabete di tipo 2 precedentemente controllato con insulina, il passaggio a glimepiride può essere indicato.
Questo passaggio deve essere effettuato sotto stretta osservazione medica.

Popolazioni speciali
Pazienti con compromissione epatica o renale: vedere paragrafo 4.3

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

4.3 Controindicazioni
Glimepiride è controindicato nei seguenti casi:
- ipersensibilità a glimepiride, ad altri sulfaniluree o sulfonamidi o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- diabete insulino-dipendente;
- coma diabetico;
- chetoacidosi;
- gravi alterazioni della funzionalità renale o epatica (in caso di gravi alterazioni della funzione renale o epatica è necessario passare alla terapia con insulina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Glimepiride deve essere assunto poco prima o durante un pasto.

Nel caso di pasti saltati o consumati a orari irregolari, il trattamento con glimepiride può provocare ipoglicemia. I possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: cefalea, appetito vorace, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietezza, aggressività, difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato di vigilanza e dei tempi di reazione, depressione, confusione, disturbi della parola e della vista, afasia, tremore, paresi, disturbi sensori, capogiri, debolezza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di conoscenza fino al coma, respiro breve e bradicardia.

Inoltre possono manifestarsi segni di contro-regolazione adrenergica quali sudorazione, pelle fredda e umida, 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 possono quasi sempre essere controllati mediante assunzione immediata di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali non hanno alcun effetto.

L'esperienza con altre sulfaniluree indica che l'ipoglicemia può ricomparire nonostante il successo delle contromisure iniziali.

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

I fattori che favoriscono l'ipoglicemia comprendono:
- scarsa cooperazione o (più comunemente nei pazienti più anziani) incapacità da parte del paziente di cooperare;
- malnutrizione, irregolarità nell'assunzione dei pasti, salto dei pasti o periodi di digiuno;
- alterazioni nella dieta;
- squilibrio tra attività fisica e assunzione di carboidrati;
- consumo di alcolici, in particolare se in associazione al mancato consumo di pasti;
- compromissione renale;
- grave disfunzione epatica;
- sovradosaggio di glimepiride;
- alcuni disturbi non compensati del sistema endocrino che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla contro-regolazione dell'ipoglicemia (come per esempio in alcuni disturbi della funzionalità tiroidea e dell'ipofisi anteriore o nell'insufficienza adrenocorticale);
- somministrazione contemporanea di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con glimepiride richiede un monitoraggio regolare dei livelli di glucosio ematico e urinario. Si raccomanda inoltre la determinazione della porzione di emoglobina glicosilata. Durante il trattamento con glimepiride, sono necessari regolari controlli epatici ed ematici (specialmente dei leucociti e dei trombociti).

In situazioni di stress (quali per esempio traumi, operazioni chirurgiche invasive, infezioni con febbre ecc.) può essere indicato passare temporaneamente alla terapia insulinica.

Non esistono esperienze adeguate sull'uso di glimepiride nei pazienti con grave insufficienza epatica e nei pazienti dializzati. Nei pazienti con grave insufficienza renale o epatica è indicato il passaggio alla terapia insulinica.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Glimepiride viene metabolizzata dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Il suo metabolismo è noto per risentire della somministrazione concomitante di agenti induttori del CYP2C9 (per esempio rifampicina) o di inibitori dello stesso (per esempio fluconazolo).

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

Sulla base dell'esperienza con glimepiride e altre sulfaniluree, è necessario menzionare le interazioni descritte di seguito.

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

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone;
- insulina e altri antidiabetici orali, come metformina;
- salicilati e acido para-amino salicilico;
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili;
- cloramfenicolo, alcune soflonamidi ad azione prolungata, tertracicline, antibiotici chinolonici e claritromicina;
- anticoagulanti cumarinici;
- fenfluramina;
- fibrati;
- ACE inibitori;
- fluoxetina, inibitori delle MAO;
- allopurinolo, probenecid, sulfiniprazone;
- simpatolitici;
- ciclofosfamide, trofosfamide e ifosfamide;
- miconazolo, fluconazolo;
- pentossifillina (a elevate dosi parenterali);
- tritoqualina.

Diminuzione dell'effetto ipoglicemizzante, con conseguente aumento dei livelli di glucosio nel sangue, quando in concomitanza viene assunto per esempio uno dei seguenti prodotti medicinali:

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

Antagonisti H2, beta bloccanti, clonidina e reserpina possono provocare sia il potenziamento sia la diminuzione dell'effetto di riduzione dei livelli glicemici.

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

L'assunzione di alcol può potenziare o indebolire l'effetto ipoglicemizzante di glimepiride in modo imprevedibile.

Glimepiride può sia potenziare sia ridurre gli effetti dei derivati cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Rischi correlati al diabete
I livelli anormali di glucosio nel sangue durante la gravidanza sono associati a una più elevata incidenza di anomalie congenite e di mortalità perinatale. Nel corso della gravidanza i livelli di glucosio nel sangue devono pertanto essere monitorati attentamente, allo scopo di evitare il rischio teratogeno. In queste circostanze è richiesto l'impiego di insulina. Le pazienti che desiderano dare inizio ad una gravidanza devono informare il proprio medico.

Rischi correlati a glimepiride
Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di glimepiride in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva, probabilmente correlata all'azione farmacologica (ipoglicemia) di glimepiride (vedere paragrafo 5.3).

Di conseguenza, la glimepiride non deve pertanto essere assunta durante l'intero periodo della gravidanza. Se una paziente in terapia con glimepiride sta pianificando una gravidanza o nel caso in cui venga accertata una gravidanza, il trattamento deve essere sostituito il più presto possibile con una terapia a base di insulina.

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati condotti studi relativi agli effetti di glimepiride sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può essere compromessa a causa dell'ipoglicemia o dell'iperglicemia, oppure, per esempio, a causa di una compromissione visiva. Questo può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità rivestono particolare importanza (per esempio durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari).

È necessario avvertire i pazienti affinché prendano opportune precauzioni per evitare l'insorgenza di ipoglicemia mentre si trovano alla guida di veicoli. Questo è particolarmente importante nei pazienti con ridotta o nessuna capacità di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia o in quelli che soffrono di frequenti episodi di ipoglicemia. Deve essere considerato se è consigliabile guidare o utilizzare macchinari in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata usata la seguente convenzione:
molto comune (≥1/10);
comune (da ≥1/100 a <1/10);
non comune (da ≥1/1000 a <1/100);
raro (da ≥1/10.000 a <1/1000);
molto raro (<1/10.000),
non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti indesiderati sono basati sull''esperienza acquisita con glimepiride e con altre sulfaniluree:

Patologie del sistema emolinfopoietico
Rari:
Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, eritropenia, anemia emolitica e pancitopenia, che sono in genere reversibili al momento dell'interruzione del trattamento.

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

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

Patologie dell'occhio
Possono insorgere disturbi visivi transitori, specialmente all'inizio del trattamento, dovuti alle alterazioni dei livelli di glucosio del sangue.

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

Patologie epatobiliari
Elevazione degli enzimi epatici.
Molto rari:
Anomalie della funzionalità epatica (per esempio con colestasi e ittero), epatite, e insufficienza epatica.

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

Esami diagnostici
Molto rari:
Diminuzione del sodio sierico.

4.9 Sovradosaggio
In seguito a sovradosaggio potrebbe verificarsi ipoglicemia, che può durare dalle 12 alle 72 ore e manifestarsi nuovamente dopo un recupero iniziale. I sintomi possono non comparire fino a 24 ore dall'assunzione. In generale si raccomanda l'osservazione in ambiente ospedaliero. Possono insorgere nausea, vomito e dolore epigastrico. Generalmente l'ipoglicemia può essere accompagnata da sintomi neurologici come irrequietezza, tremori, disturbi della vista, problemi di coordinazione, sonnolenza, coma e convulsioni.

Il trattamento consiste principalmente nell'induzione del vomito e successiva assunzione di acqua o limonata, carbone attivo (assorbente) e sodio solfato (lassativo). Nel caso sia stata ingerita una quantità elevata di medicinale, è indicata una lavanda gastrica seguita dalla somministrazione di carbone attivato e sodio solfato. Nel caso di sovradosaggio grave è indicata l'ospedalizzazione in un reparto di terapia intensiva. Iniziare al più presto possibile la somministrazione di glucosio, se necessario con 50 ml di una soluzione al 50% per via endovenosa in bolo seguita da un'infusione di una soluzione al 10%, mantenendo la glicemia sotto stretta osservazione. Il trattamento successivo deve essere di tipo sintomatico.

In particolare nel trattamento dei casi di ipoglicemia dovuti ad assunzione accidentale di glimepiride da parte di lattanti e bambini piccoli, la dose di glucosio somministrata deve essere attentamente controllata per evitare la possibilità di causare una pericolosa iperglicemia. I livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati attentamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipoglicemizzanti orali; sulfonamidi, derivati dell'urea
Codice ATC: A10BB12.

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

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

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

Rilascio di insulina

Le sulfaniluree regolano la secrezione di insulina bloccando i canali del potassio sensibili all'ATP situati nella membrana delle cellule beta.

Il blocco dei canali del potassio induce una depolarizzazione delle cellule beta e, mediante l'apertura dei canali del calcio, determina un aumento dell'afflusso di calcio nelle cellule.

Questo determina il rilascio di insulina mediante esocitosi.

Glimepiride si lega con un alto tasso di scambio a una proteina della membrana delle cellule beta associata ai canali del potassio sensibili all'ATP, ma in un sito di legame diverso da quello abituale per le sulfaniluree.

Attività extrapancreatica

Gli effetti extrapancreatici sono per esempio un aumento della sensibilità dei tessuti periferici all'insulina e una diminuzione dell'assorbimento della stessa da parte del fegato.

L'assorbimento di glucosio dal sangue da parte dei muscoli periferici e del tessuto adiposo avviene per mezzo di proteine specifiche per il trasporto, situate nelle membrane cellulari. Il trasporto di glucosio in questi tessuti è il fattore limitante dell'utilizzo del glucosio stesso. Glimepiride aumenta rapidamente il numero delle molecole attive nel trasporto del glucosio nelle membrane plasmatiche delle cellule muscolari e del tessuto adiposo, determinando in tal modo uno stimolo all'assorbimento di glucosio.

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 nelle cellule adipose e muscolari isolate.

Glimepiride inibisce la produzione di 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 orale minima efficace è di circa 0,6 mg. L'effetto di glimepiride è dose-dipendente e riproducibile. La risposta fisiologica a un esercizio fisico intenso, la riduzione di secrezione di insulina, è ancora presente in corso di trattamento con glimepiride.

Non si sono verificate significative differenze degli effetti sia che il farmaco sia stato somministrato 30 minuti o immediatamente prima di un pasto. Nei pazienti diabetici si può ottenere un buon controllo metabolico per 24 ore con una singola dose quotidiana.

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

Terapia in associazione con metformina
Uno studio condotto su pazienti non adeguatamente controllati con il dosaggio massimo di metformina ha dimostrato che con la terapia in associazione con glimepiride, rispetto alla monoterapia con metformina, si ottiene un miglior controllo metabolico.

Terapia in associazione con insulina
I dati relativi alla terapia in associazione con insulina sono limitati. Nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima di glimepiride è possibile iniziare una terapia concomitante con insulina. Nel corso di due studi la combinazione ha determinato lo stesso miglioramento del controllo metabolico della monoterapia con insulina. Tuttavia nella terapia combinata è stata necessaria una dose media di insulina inferiore.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di glimepiride in seguito a somministrazione orale è totale. L'assunzione di cibo non influenza in modo rilevante l'assorbimento, solo il tasso di assorbimento è lievemente ridotto. Le massime concentrazioni sieriche (C_{max}) vengono raggiunte approssimativamente 2,5 ore dopo l'assunzione orale (in media 0,3 µg/ml per un dosaggio multiplo pari a 4 mg/die) e vi è una relazione lineare tra dose e Cmax e AUC (area sotto la curva concentrazione/tempo).

Distribuzione
La glimepiride è caratterizzata da un volume di distribuzione molto basso (circa 8,8 litri), circa equivalente al volume di distribuzione dell'albumina, da un legame con le proteine elevato (>99%) e da un basso valore di clearance (circa 48 ml/minuto).
Negli animali, la glimepiride viene escreta nel latte e passa attraverso la placenta. Il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica è limitato.

Biotrasformazione ed eliminazione
L'emivita plasmatica media dominante, importante per la determinazione delle concentrazioni sieriche in condizioni di dosi multiple, è compresa tra 5 e 8 ore. In seguito alla somministrazione di dosi elevate sono stati notati valori di emivita leggermente superiori.

Dopo la somministrazione di una dose singola di glimepiride radiomarcata, il 58% della radioattività è stata riscontrata nelle urine e il 35% nelle feci. Non è stata identificata glimepiride immodificata nelle urine. Due metaboliti, risultanti con ogni probabilità dal metabolismo epatico (il cui enzima principale è il CYP2C9), sono stati identificati sia nelle urine sia nelle feci: il derivato idrossilato e il carbossilato.

In seguito alla somministrazione orale di glimepiride, il tempo di emivita finale di questi due metaboliti era rispettivamente da 3 a 6 ore e da 5 a 6 ore.

Il confronto tra un dosaggio giornaliero singolo e uno multiplo non ha mostrato significative differenze nella farmacocinetica e anche le variazioni intraindividuali sono molto limitate. Non si è verificato alcun accumulo rilevante.

Popolazioni speciali
I dati di farmacocinetica sono stati simili nell'uomo e nella donna così come nei pazienti giovani ed anziani (di età superiore ai 65 anni). Nei pazienti con una clearance della creatinina bassa è stata notata la tendenza a un aumento della clearance di glimepiride e una diminuzione delle concentrazioni sieriche medie, effetti molto probabilmente dovuti a un'eliminazione più rapida, a sua volta causata da una riduzione del legame proteico. L'eliminazione renale dei due metaboliti è risultata compromessa. In complesso si può ritenere che in questi pazienti non vi sia alcun rischio ulteriore di accumulo.

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

<u>Bambini ed adolescenti</u>
Uno studio di nutrizione che investiga farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità di una singola dose di 1 mg di glimepiride in 30 pazienti pediatrici (4 bambini con età 10-12 anni e 26 bambini con età 12-17 anni) con diabete di tipo 2 ha mostrato $AUC_{(0\text{-infinito})}$, C_{max} e $t_{1/2}$ simili a quelli osservati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Gli effetti preclinici osservati si sono verificati solo a esposizioni considerate abbastanza superiori alla massima esposizione umana, tali da indicare una scarsa rilevanza nell'uso clinico, oppure sono stati provocati dall'azione farmacodinamica (ipoglicemia) del medicinale. Queste osservazioni si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenesi e

tossicità riproduttiva. In questi ultimi studi (riguardanti 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),
povidone K30,
cellulosa microcristallina,
magnesio stearato (Ph. Eur) vegetale.

Inoltre, come agenti coloranti:

Glimepiride Sandoz GmbH 1 mg, compresse
Ossido di ferro rosso (E172).

Glimepiride Sandoz GmbH 2 mg, compresse
Ossido di ferro giallo (E172), indaco carminio (E132).

Glimepiride Sandoz GmbH 3 mg, compresse
Ossido di ferro giallo (E172).

Glimepiride Sandoz GmbH 4 mg, compresse
Indaco carminio (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/PE/PVDC/Al
1 mg: 30 mesi
2 mg, 3 mg e 4 mg: 36 mesi

Contenitore in PP
1 mg: 24 mesi
2 mg, 3 mg e 4 mg: 30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti in PVC/PE/PVDC//Alluminio contenenti: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 280 e 100x1 compresse.
Contenitore bianco, opaco, in PP con tappo in LDPE o MDPE contenente: 20, 30, 90, 100, 120 e 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse, 10 – 6250 Kundl (Austria)
Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

1 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724011/M
1 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724023/M
1 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724035/M
1 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724047/M
1 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724050/M
1 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724062/M
1 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724074/M
1 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724086/M
1 mg compresse 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724098/M
1 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724100/M
1 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724112/M
1 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724124/M
1 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724136/M
1 mg compresse 112 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 03874148/M
1 mg compresse 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724151/M
1 mg compresse 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724163/M
1 mg compresse 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724175/M
2 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724187/M
2 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724199/M
2 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724201/M
2 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724213/M
2 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724225/M
2 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724237/M
2 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724249/M
2 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724252/M
2 mg compresse 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724264/M
2 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724276/M
2 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724288/M
2 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724290/M
2 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724302/M
2 mg compresse 112 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724314/M
2 mg compresse 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724326/M
2 mg compresse 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724338/M
2 mg compresse 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724340/M
3 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724353/M
3 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724365/M
3 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724377/M
3 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724389/M
3 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724391/M
3 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724403/M

3 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724415/M
3 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724427/M
3 mg compresse 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724439/M
3 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724441/M
3 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724454/M
3 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724466/M
3 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724478/M
3 mg compresse 112 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724480/M
3 mg compresse 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724492/M
3 mg compresse 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724504/M
3 mg compresse 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724516/M
4 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724528/M
4 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724530/M
4 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724542/M
4 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724555/M
4 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724567/M
4 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724579/M
4 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724581/M
4 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724593/M
4 mg compresse 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724605/M
4 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724617/M
4 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724629/M
4 mg compresse 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724631/M
4 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724643/M
4 mg compresse 112 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724656/M
4 mg compresse 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724668/M
4 mg compresse 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724670/M
4 mg compresse 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC N. 038724682/M
1 mg compresse 20 compresse in contenitore PP AIC N. 038724694/M
1 mg compresse 30 compresse in contenitore PP AIC N. 038724706/M
1 mg compresse 90 compresse in contenitore PP AIC N. 038724718/M
1 mg compresse 100 compresse in contenitore PP AIC N. 038724720/M
1 mg compresse 120 compresse in contenitore PP AIC N. 038724732/M
1 mg compresse 250 compresse in contenitore PP AIC N. 038724744/M
2 mg compresse 20 compresse in contenitore PP AIC N. 038724757/M
2 mg compresse 30 compresse in contenitore PP AIC N. 038724769/M
2 mg compresse 90 compresse in contenitore PP AIC N. 038724771/M
2 mg compresse 100 compresse in contenitore PP AIC N. 038724783/M
2 mg compresse 120 compresse in contenitore PP AIC N. 038724795/M
2 mg compresse 250 compresse in contenitore PP AIC N. 038724807/M
3 mg compresse 20 compresse in contenitore PP AIC N. 038724819/M
3 mg compresse 30 compresse in contenitore PP AIC N. 038724821/M
3 mg compresse 90 compresse in contenitore PP AIC N. 038724833/M
3 mg compresse 100 compresse in contenitore PP AIC N. 038724845/M
3 mg compresse 120 compresse in contenitore PP AIC N. 038724858/M
3 mg compresse 250 compresse in contenitore PP AIC N. 038724860/M
4 mg compresse 20 compresse in contenitore PP AIC N. 038724872/M
4 mg compresse 30 compresse in contenitore PP AIC N. 038724884/M
4 mg compresse 90 compresse in contenitore PP AIC N. 038724896/M
4 mg compresse 100 compresse in contenitore PP AIC N. 038724908/M
4 mg compresse 120 compresse in contenitore PP AIC N. 038724910/M

4 mg compresse 250 compresse in contenitore PP AIC N. 038724922/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07 Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2010