

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amaryl 2 mg, compresse  
Amaryl 3 mg, compresse  
Amaryl 4 mg, compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Amaryl 2 mg, compresse*

Ogni compressa contiene 2 mg di glimepiride.

Eccipienti: contiene anche 137,2 mg di lattosio monoidrato per compressa.

*Amaryl 3 mg, compresse*

Ogni compressa contiene 3 mg di glimepiride.

Eccipienti: contiene anche 137,0 mg di lattosio monoidrato per compressa.

*Amaryl 4 mg, compresse*

Ogni compressa contiene 4 mg di glimepiride.

Eccipienti: contiene anche 135,9 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

*Amaryl 2 mg*

Le compresse sono di colore verde, oblunghe e incise su entrambi i lati.

*Amaryl 3 mg*

Le compresse sono di colore giallo pallido, oblunghe e incise su entrambi i lati.

*Amaryl 4 mg*

Le compresse sono di colore azzurro, oblunghe e incise su entrambi i lati.

*Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg, Amaryl 4 mg*

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amaryl è indicato 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 ottimale del diabete ci deve essere una dieta controllata, un regolare esercizio fisico, oltre al sistematico controllo della glicemia e della glicosuria. Gli antidiabetici orali o l'insulina, non possono compensare il mancato rispetto della dieta da parte del paziente.

#### Posologia

La dose viene determinata in base ai valori di glucosio nel sangue e nelle urine.

La dose iniziale è di 1 mg di glimepiride al giorno. Se il controllo raggiunto è soddisfacente questa posologia può essere adottata come terapia di mantenimento.

Per i differenti regimi posologici sono disponibili appropriati dosaggi.

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 la terapia con glimepiride con dosi basse, aumentando tali dosi fino al raggiungimento del compenso metabolico desiderato 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 Amaryl, se necessario può essere iniziata una terapia insulinica concomitante. Mentre si mantiene costante la dose di glimepiride, si inizia la terapia con insulina con dosi basse, aumentando tali dosi fino al raggiungimento del compenso metabolico desiderato.

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 poco prima o durante una ricca prima colazione, o altrimenti, subito prima o durante il pasto principale.

Nel caso ci si dimentichi di assumere una dose non si deve correggere la dimenticanza assumendo successivamente una dose maggiore.

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

#### *Passaggio da altri antidiabetici orali ad Amaryl*

Generalmente si può effettuare il passaggio da altri antidiabetici orali ad Amaryl. Per il passaggio ad Amaryl devono essere considerate l'efficacia e l'emivita del precedente medicinale. In alcuni casi, specialmente con gli antidiabetici con lunga emivita (per esempio clorpropamide), è consigliabile 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'uso di insulina ad Amaryl.*

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

*Popolazioni speciali*

Pazienti con compromissione renale o epatica:

Vedere paragrafo 4.3.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono dati disponibili sull'uso di glimepiride in pazienti al di sotto di 8 anni. Per bambini da 8 a 17 anni, ci sono dati limitati su 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.

Metodo di somministrazione

Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg e Amaryl 4 mg

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

#### **4.3 Controindicazioni**

Glimepiride è controindicata nei pazienti con le seguenti condizioni:

- ipersensibilità alla glimepiride, altre sulfaniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Diabete mellito di tipo 1;
- 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 d'impiego**

Amaryl deve essere assunto poco prima o durante un pasto.

Quando i pasti vengono assunti ad orari irregolari o addirittura non vengono consumati, il trattamento con Amaryl 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.

Un'ipoglicemia grave o prolungata, controllata solo temporaneamente dalla somministrazione di quantitativi usuali di zucchero, richiede un trattamento medico immediato e, occasionalmente, l'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 funzione renale,
- grave disfunzione epatica,
- sovradosaggio di Amaryl,
- alcune patologie del sistema endocrino non compensate che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla contro-regolazione di un'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 Amaryl richiede controlli regolari dei livelli di glucosio ematico e urinario. Inoltre si raccomanda la determinazione della percentuale di emoglobina glicosilata.

Durante il trattamento con Amaryl 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 Amaryl in pazienti con grave compromissione epatica o in pazienti in dialisi. Nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica o renale è indicato il passaggio all'insulina.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficit di G6PD può portare ad anemia emolitica. Dal momento che la glimepiride appartiene alla classe delle sulfaniluree, si deve prestare cautela in pazienti con deficit di G6PD e deve essere considerata una alternativa che non sia una sulfanilurea.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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). È 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 l'assunzione di uno dei seguenti medicinali, per esempio:

- fenilbutazone, azapropazone e ossifenbutazone,
- insuline e altri prodotti antidiabetici orali, come metformina,
- salicilati e acido para-amino-salicilico,
- steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili,
- cloramfenicolo, alcune sulfonamidi ad azione protratta, tetracicline, antibiotici chinolonici e claritromicina
- anticoagulanti cumarinici,
- fenfluramina,
- disopiramide
- fibrati,
- ACE-inibitori,
- fluoxetina, MAO-inibitori,
- allopurinolo, probenecid, sulfonpirazone,
- 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 l'assunzione di uno dei seguenti prodotti medicinali, per esempio:

- 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 gli effetti di una contro-regolazione adrenergica dell'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti.

L'assunzione di alcool 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 gastro-intestinale. 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 ed 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 avere una gravidanza devono informarne il proprio medico.

#### *Rischio correlato a glimepiride*

Non vi sono dati sufficienti derivanti dall'uso di glimepiride in donne in stato di gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva probabilmente correlata all'azione farmacologica (ipoglicemizzante) 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 sostituito con una terapia insulinica 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 è sconsigliato durante la terapia con glimepiride.

### Fertilità

Non ci 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 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 (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 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

I seguenti effetti indesiderati sono basati sull'esperienza con Amaryl e altre sulfaniluree sono riportate di seguito suddivise per sistema di organo e in base all'incidenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, eritropenia, anemia emolitica e pancitopenia che sono generalmente reversibili alla sospensione della terapia.

Non nota: trombocitopenia grave con conta piastrinica inferiore a  $10.000/\mu\text{l}$  e porpora trombocitopenica.

#### Disturbi del sistema immunitario

Molto rari: vasculite leucocitoclastica, lievi reazioni di ipersensibilità che possono evolvere in reazioni gravi, con dispnea, caduta della pressione arteriosa e qualche volta shock.

Frequenza non nota: è possibile una allergia crociata con sulfaniluree, sulfonamidi o sostanze correlate.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Rari: ipoglicemia.

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 ipoglicemizzanti, da fattori individuali come le abitudini dietetiche e dalla dose (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### Patologie dell'occhio

Frequenza non nota: disturbi visivi, transitori, possono verificarsi in particolare all'inizio del trattamento e sono causati dalle variazioni della glicemia.

#### Patologie gastrointestinali

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

Rara: disgeusia

#### Patologie epatobiliari

Frequenza non nota: aumento degli enzimi epatici.

Molto rari: funzionalità epatica anomala (ad es. con colestasi ed ittero), epatite ed insufficienza epatica.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota: possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, rash, orticaria e fotosensibilizzazione.

Rara: alopecia

#### Esami diagnostici

Molto rari: riduzione del sodio nel sangue.

Rara: aumento di peso

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### **Sintomi**

Per l'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, tremori, 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, quindi facendo bere 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 da somministrazione 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 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 Amaryl 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:

Ipoglicemizzanti, escluse le insuline: Sulfaniluree. 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, 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 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 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 evidenziate differenze significative nell'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 massima dose 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 con controllo attivo (glimepiride fino a 8 mg/die o metformina fino a 2.000 mg/die) della durata di 24 settimane è stato condotto in 285 bambini (8-17 anni) con diabete di tipo II.

Sia glimepiride che metformina hanno mostrato una diminuzione significativa di HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale. La differenza fra 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 0,3%.

Dopo trattamento con glimepiride, non sono stati evidenziati nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo II. 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. La massima concentrazione sierica (C<sub>max</sub>) viene raggiunta approssimativamente 2,5 ore dopo l'assunzione orale (in media 0,3 mcg/ml per una dose multipla di 4 mg/die) ed è presente un rapporto lineare tra la dose e sia la C<sub>max</sub> sia l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC).

**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 della barriera emato-encefalica è limitato.

**Metabolismo ed eliminazione:** Il tempo di dimezzamento nel siero, fattore questo 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, quali risultato probabile di una metabolizzazione epatica (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 una dose unica giornaliera singola e una ripetuta non mostra significative differenze nella farmacocinetica e anche le variazioni intraindividuali sono molto limitate. Non è stato osservato alcun 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 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 dati di cinetica in cinque pazienti non diabetici sottoposti ad intervento chirurgico del dotto biliare sono risultati simili a quelli del volontario sano.

#### *Popolazione pediatrica*

Uno studio a stomaco pieno sulla farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità di una singola dose di glimepiride 1 mg in 30 pazienti pediatrici (4 bambini di 10-12 anni e 26 bambini di 12-17 anni) con diabete di tipo II ha mostrato valori medi di  $AUC_{(0-fine)}$ ,  $C_{max}$  e  $T_{1/2}$  simili a quelli osservati in precedenza 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 alla farmacodinamica della molecola (ipoglicemia). Questo risultato è basato su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, cancerogenesi, tossicità riproduttiva. In questi ultimi (comprendenti embriotossicità, teratogenesi e tossicità sullo sviluppo), gli effetti avversi rilevati 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,  
carbossimetilamido sodico (tipo A),  
magnesio stearato,  
cellulosa microcristallina,  
povidone 25000.

Amaryl 2 mg: ferro ossido giallo (E172) e carminio indaco aluminium lake (E132);

Amaryl 3 mg: ferro ossido giallo (E172);

Amaryl 4 mg: carminio indaco aluminium lake (E132).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Amaryl 2 mg, 3 mg and 4 mg: non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Blister PVC /alluminio.

14, 15 (solo Amaryl 1mg), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 e 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*AMARYL 2 mg:*

- 30 compresse, AIC n. 032845012

*AMARYL 3 mg:*

- 30 compresse, AIC n. 032845164

*AMARYL 4 mg:*

- 30 compresse, AIC n. 032845226

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

AMARYL 2 mg - 30 compresse: 22 Novembre 1996 / 9 Febbraio 2010

AMARYL 3 mg: 22 Settembre 2006 / 9 Febbraio 2010

AMARYL 4 mg: 22 Settembre 2006 / 9 Febbraio 2010

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

Giugno 2017

- **Classe di rimborsabilità:** A
- **Prezzo:**
  - Amaryl 2 mg compresse – confezione da 30 compresse: € 2,34
  - Amaryl 3 mg compresse – confezione da 30 compresse: € 3,94
  - Amaryl 4 mg compresse – confezione da 30 compresse: € 3,94
- **Regime di dispensazione:** Ricetta Ripetibile