

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale  
AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale

Ogni ml contiene 0,6 mg di glibenclamide.

AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale

Ogni ml contiene 6 mg di glibenclamide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni ml contiene 2,8 mg di sodio e 5 mg di sale benzoato.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione orale.  
Sospensione inodore di colore bianco.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

AMGLIDIA è indicato per il trattamento del diabete mellito neonatale nei neonati, nei lattanti e nei bambini.

Sulfoniluree come AMGLIDIA si sono dimostrate efficaci nei pazienti con mutazioni in geni che codificano per il canale del potassio sensibile all'ATP delle cellule beta e con diabete mellito neonatale transitorio legato al cromosoma 6q24.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia di sospensione di glibenclamide deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da diabete ad insorgenza molto precoce.

*Istruzioni per la prescrizione*

Prestare particolare attenzione durante la prescrizione e la somministrazione di AMGLIDIA per evitare errori di dosaggio dovuti a confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (ml). Occorre garantire che vengano prescritti e dispensati la dose e il dosaggio corretti.

Posologia

Per evitare di superare la dose giornaliera accettabile di benzoato di sodio, la dose giornaliera di AMGLIDIA non deve eccedere 1 ml/kg/giorno. Di conseguenza, AMGLIDIA 0,6 mg/ml non deve essere utilizzato con una posologia superiore a 0,6 mg/kg/giorno.

Per quanto riguarda il modo di somministrazione (siringhe orali da 1 ml e da 5 ml) e al fine di limitare l'esposizione al benzoato di sodio, non è raccomandato l'uso di AMGLIDIA 0,6 mg/ml per posologie superiori a quelle descritte qui di seguito:

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose massima raccomandata (espressa in mg/kg/giorno) con cui si può essere utilizzare il dosaggio di AMGLIDIA 0,6 mg/ml</b>
Fino a 10	0,6
11	0,5
12	0,5
13	0,4
14	0,4
15	0,4
16	0,3
17	0,3
18	0,3
19	0,3
20	0,3

In tutti gli altri casi è preferibile l'uso di AMGLIDIA 6 mg/ml.

La somministrazione di AMGLIDIA deve essere iniziata con 0,2 mg/kg/giorno in due dosi suddivise prima del pasto (allattamento artificiale incluso) e va aumentata di 0,2 mg/kg/giorno fino a raggiungere l'indipendenza da insulina.

Dal momento che AMGLIDIA viene somministrato con una siringa orale graduata in ml, il medico deve specificare in ml la dose giornaliera calcolata, indicando esplicitamente il dosaggio da usare.

La siringa (da 1 ml o 5 ml) si sceglie in base al volume in ml da somministrare per ogni dose, secondo la prescrizione del medico. La siringa da 5 ml deve essere impiegata per somministrazioni di volumi superiori a 1 ml.

Utilizzare il volume della siringa più vicino a quello calcolato.

I pazienti devono essere attentamente monitorati dal loro medico durante la fase di titolazione.

#### Inizio del trattamento per i pazienti ricoverati

La somministrazione di AMGLIDIA deve essere iniziata con una dose di 0,2 mg/kg/giorno, in due somministrazioni. Somministrare l'insulina basale e in bolo come di consueto il giorno 1. Il giorno 2, se somministrata per via sottocutanea, l'insulina basale può essere rimossa. Se viene utilizzato un microinfusore, ridurre la velocità basale del microinfusore del 50 % e diminuirla ulteriormente a seconda dei valori di glicemia capillare misurati. Durante l'intero periodo di passaggio, somministrare insulina in bolo oppure boli di insulina tramite microinfusore assieme ai pasti, come richiesto per mantenere un ragionevole controllo glicemico. Dal giorno 2 fino alla fine della fase di titolazione, se la glicemia capillare è  $\geq 7$  mmol/l, aumentare la dose di AMGLIDIA di 0,2 mg/kg/giorno. Se la glicemia capillare è  $< 7$  mmol/l, non aumentare la dose di AMGLIDIA e ridurre i boli di insulina prima del pasto del 50 %.

Il valore di glucosio prima della colazione può diminuire molto lentamente, mentre i i valori di glucosio prima del pranzo o pre-serale scendono con maggiore rapidità e in genere sono un indice migliore della risposta ad AMGLIDIA.

Ripetere lo stesso protocollo ogni giorno fino a raggiungere l'indipendenza da insulina. Non appena la somministrazione di insulina viene interrotta, la dose di AMGLIDIA viene aggiustata in base alla glicemia capillare.

Per i pazienti ancora sotto insulina al giorno 6, mantenere la dose di AMGLIDIA per almeno 4 settimane. Questo può essere fatto in regime ambulatoriale.

I pazienti possono essere dimessi quando il trattamento con insulina non è più necessario, quando sono stabili con una combinazione di AMGLIDIA e insulina oppure quando sono stabili solo con insulina.

#### Inizio del trattamento per i pazienti ambulatoriali

La somministrazione di AMGLIDIA deve essere iniziata con una dose di 0,2 mg/kg/giorno in due somministrazioni e la dose deve essere progressivamente aumentata ogni settimana di 0,2 mg/kg/giorno.

Di norma, con l'aumentare della dose è possibile ridurre e poi sospendere la somministrazione di insulina.

A partire dalla settimana 2, se la glicemia capillare è  $\geq 7$  mmol/l, aumentare la dose di AMGLIDIA di 0,2 mg/kg/giorno e ridurre l'insulina. Se la glicemia capillare è  $< 7$  mmol/l, ridurre l'insulina.

Se il livello di glucosio nel sangue aumenta dopo la riduzione di insulina, aumentare AMGLIDIA di 0,2 mg/kg/giorno. L'insulina deve essere ridotta in funzione del glucosio prima del pasto.

Ripetere lo stesso protocollo ogni settimana fino a raggiungere l'indipendenza da insulina. Non appena la somministrazione di insulina viene interrotta, la dose di AMGLIDIA viene aggiustata in base alla glicemia capillare.

Se al termine di un periodo di 5 o 6 settimane non ci sono segni di risposta con dosi di insulina analoghe a quelle assunte all'inizio del trattamento, si può provare la somministrazione di dosi fino a 2 mg/kg/giorno per una settimana. (In rari casi sono occorsi 4 mesi per interrompere completamente la somministrazione di insulina).

Se si riscontra una chiara riduzione del fabbisogno di insulina con questa dose di 2 mg/kg/giorno (riduzione dell'insulina fino almeno al 60 % della dose di AMGLIDIA), in casi selezionati vale la pena continuare a somministrare una dose più elevata di AMGLIDIA per un periodo prolungato di tempo.

#### Aggiustamento del dosaggio e gestione del trattamento nel lungo termine

Come mostrato in letteratura e negli studi clinici condotti con AMGLIDIA, la dose media giornaliera dovrebbe essere compresa tra circa 0,2 e 0,5 mg/kg/giorno nella maggior parte dei pazienti affetti da diabete neonatale. Sono state osservate occasionalmente dosi più elevate e dosi fino a 2,8 mg/kg/giorno sono state somministrate con successo senza reazioni avverse, secondo quanto riportato in letteratura. In caso di risposta parziale a dosi più basse, come dimostrato dal ridotto fabbisogno di insulina, in alcuni casi può essere provato un ulteriore aumento della dose fino a 2,8 mg/kg/giorno.

In alcuni bambini, un migliore controllo glicemico può essere ottenuto quando AMGLIDIA viene somministrato 3 o 4 volte al giorno.

Se non si riscontra un miglioramento (dose di insulina invariata, controllo glicemico analogo e nessun miglioramento dal punto di vista neurologico), occorre interrompere la somministrazione di AMGLIDIA.

Durante il periodo di titolazione la concentrazione di glicemia capillare nei pazienti deve continuare a essere monitorata quattro volte al giorno e prima di coricarsi, poiché il fabbisogno di insulina può continuare a diminuire oppure potrebbe essere necessario titolare AMGLIDIA. Una volta raggiunto lo stato stazionario, non è più necessario monitorare la glicemia capillare quotidianamente tranne che in situazioni cliniche a rischio di squilibrio metabolico (vedere sotto). In tutti i casi, l'HbA1c deve essere

monitorata ogni tre mesi.

Talvolta, la concentrazione di glicemia diminuirà anche se il paziente ha assunto una dose fissa di AMGLIDIA. Pertanto per evitare l'ipoglicemia, si dovrebbe prendere in considerazione la riduzione della dose di AMGLIDIA o la sospensione del trattamento.

La riduzione della dose di AMGLIDIA dovrebbe essere prevista dal medico e sicuramente se i valori di glucosio sono inferiori a 4 mmol/l (72 mg/dl).

Potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di AMGLIDIA nei pazienti affetti da infezioni intercorrenti, traumi, shock o perdita di sensibilità:

- in caso di intervento chirurgico maggiore, la terapia insulinica deve sostituire AMGLIDIA;
- una disfunzione epatica o renale può comportare una riduzione del dosaggio;
- in situazioni critiche eccezionali (per esempio in caso di trauma, intervento, infezioni febbrili), ci può essere un peggioramento del controllo della glicemia e può rendersi necessario un passaggio provvisorio all'insulina per mantenere un buon controllo metabolico.

I pazienti possono presentare occasionalmente livelli di glucosio molto elevati, ossia superiori a 20 mmol/l (> 360 mg/dl) e, in alcuni casi, questi valori molto alti sembrano stabilizzarsi con la dose normale di AMGLIDIA. In tutti i casi è comunque necessario monitorare attentamente il livello di glucosio nel sangue (si prega di fare riferimento alle raccomandazioni fornite più avanti alla voce "omissione della dose") e adottare misure opportune per ripristinare l'euglicemia (per esempio somministrando una terza dose giornaliera di AMGLIDIA o di insulina).

Amglidia non è bioequivalente alle compresse (frantumate) contenenti la stessa quantità di glibenclamide. I dati disponibili sono descritti nella sezione 5.2.

#### Omissione della dose

Se ci si dimentica di assumere una dose si rischia l'iperglicemia. **Il livello di glucosio nel sangue deve essere verificato immediatamente e occorre assumere AMGLIDIA appena possibile.** Se il livello di glucosio nel sangue supera i 16,5 mmol/l, è necessario verificare anche la presenza di chetonuria o chetonemia. Se sono presenti corpi chetonici, occorre effettuare rapidamente un'iniezione di insulina per ripristinare la situazione metabolica. In tal caso, contattare il medico specialista.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Per pazienti con compromissione da lieve a moderata della funzionalità renale è necessaria la regolazione della dose. In tali pazienti il trattamento deve essere iniziato somministrando la dose più bassa e seguendo rigorosamente i livelli di dosaggio per evitare reazioni ipoglicemiche (vedere paragrafo 4.4). In caso di compromissione renale grave, vedere paragrafo 4.3.

##### *Compromissione epatica*

Per pazienti con compromissione da lieve a moderata della funzionalità epatica è necessaria la regolazione della dose. In tali pazienti il trattamento deve essere iniziato somministrando la dose più bassa, seguendo rigorosamente i livelli di dosaggio per evitare reazioni ipoglicemiche (vedere paragrafo 4.4). In caso di insufficienza epatica grave, vedere paragrafo 4.3.

##### *Adulti e anziani*

La sicurezza e l'efficacia della sospensione orale di AMGLIDIA non sono state dimostrate per i pazienti anziani poiché il medicinale è indicato per la popolazione pediatrica.

##### *Popolazione pediatrica*

AMGLIDIA deve essere utilizzato nei neonati, nei lattanti e nei bambini.

### *Pazienti a rischio*

Nei pazienti malnutriti, in quelli che presentano un marcato cambiamento delle condizioni generali o il cui apporto calorico è irregolare, nonché nei pazienti affetti da compromissione epatica o renale, il trattamento deve essere iniziato somministrando la dose più bassa, seguendo rigorosamente i livelli di dosaggio per evitare reazioni ipoglicemiche (vedere paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

Non occorre agitare il flacone prima dell'uso.

Questo medicinale viene somministrato per via orale, trattandosi di una sospensione orale pronta per l'uso con una siringa orale graduata. Si somministra direttamente all'interno della bocca del bambino.

Non essendo stato effettuato uno studio di interazione tra glibenclamide e il latte, e malgrado l'assenza di effetti dell'assunzione di cibo sull'assorbimento di glibenclamide, si raccomanda di somministrare la sospensione 15 minuti prima dell'allattamento del bambino.

Utilizzare solo la siringa orale inclusa nella scatola esterna.

Sono presenti due tipi di siringa orale, graduati fino a 1 ml o fino a 5 ml, in base al volume da somministrare per via orale. Ogni siringa è inclusa in una confezione specifica. La siringa appropriata (da 1 ml o da 5 ml), inclusa in una confezione specifica di AMGLIDIA, verrà prescritta dal medico in base al volume da somministrare per ogni dose.

Le due siringhe, accluse rispettivamente in due confezioni diverse per ciascun dosaggio, sono chiaramente distinguibili: la siringa orale da 1 ml è piccola e sottile, mentre quella da 5 ml è spessa e lunga.

La dose da somministrare si ricava estraendo il pistone fino alla tacca che indica la dose determinata per ciascun bambino. La dose in ml per somministrazione e il numero di somministrazioni al giorno devono seguire attentamente la prescrizione medica.

Evitare la somministrazione attraverso un sondino nasogastrico.

### **4.3 Controindicazioni**

Questo medicinale è controindicato nei casi seguenti:

- ipersensibilità al principio attivo e ad altre sulfoniluree o sulfonamidi, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- nei pazienti affetti da chetoacidosi, la terapia di riferimento rimane l'iniezione endovenosa continua di insulina e l'infusione endovenosa di salina fisiologica;
- nei pazienti affetti da porfiria;
- nei pazienti che assumono bosentan (vedere paragrafo 4.5);
- nei pazienti affetti da grave compromissione renale;
- nei pazienti affetti da grave compromissione epatica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Prestare particolare attenzione nel calcolare la dose. Prima di ogni somministrazione, verificare di avere scelto la siringa e il dosaggio corretti.

AMGLIDIA non deve essere utilizzato nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 insulino-dipendente con segni di distruzione autoimmune delle beta-cellule.

### Pazienti con deficit enzimatico di G6PD

Nei pazienti affetti da un deficit enzimatico di G6PD sono stati segnalati casi di anemia emolitica acuta con glibenclamide, che pertanto non deve essere prescritta per questi pazienti. Si raccomanda

vivamente l'uso di un trattamento alternativo, ove disponibile. In assenza di alternative, la scelta del trattamento per ciascun paziente deve tenere conto del pericolo di emolisi e del potenziale beneficio previsto con il trattamento. Se è necessario prescrivere questo medicinale, occorre effettuare uno screening per monitorare l'insorgenza di emolisi.

### Ipoglicemia

L'ipoglicemia può verificarsi durante il trattamento con sulfonamidi ipoglicemizzanti e in qualche caso può essere grave e prolungata. Perciò possono rendersi necessari il ricovero ospedaliero e la somministrazione di zuccheri per diversi giorni.

### Diarrea, nausea e vomito

Alcuni pazienti possono inizialmente sviluppare diarrea quando si aumenta la dose della sospensione di glibenclamide, ma questo fenomeno si stabilizza se si mantiene la dose.

In caso di nausea, la glicemia sembra mantenersi stabile e non è necessario reintrodurre l'insulina finché il paziente è in grado di assumere la sospensione di glibenclamide.

In caso di vomito grave, si deve utilizzare un'insulina ad azione rapida per il trattamento del paziente finché il vomito non si blocca.

In caso di vomito lieve, è necessario somministrare un medicinale antivomito; il trattamento con AMGLIDIA può proseguire.

### Analisi biologiche

Il livello di glucosio nel sangue deve essere monitorato periodicamente durante l'intero trattamento con glibenclamide. Se il livello di glucosio nel sangue supera i 16,5 mmol/l, è necessario verificare anche la presenza di chetonuria o chetonemia. Se sono presenti corpi chetonici, occorre effettuare rapidamente un'iniezione di insulina per ripristinare la situazione metabolica.

Il livello di emoglobina glicosilata deve essere misurato ogni tre mesi per valutare l'equilibrio metabolico del bambino.

### Compromissione renale

I pazienti affetti da compromissione renale devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia. In pazienti con danno renale da lieve a moderato è necessaria la regolazione della dose (fare riferimento al paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

I pazienti affetti da compromissione epatica devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia. In pazienti con danno epatico da lieve a moderato è necessaria la regolazione della dose (fare riferimento al paragrafo 4.2).

### Sodio

Questo medicinale contiene 2,8 mg di sodio per ogni ml di sospensione orale, equivalenti allo 0,1 % della dose giornaliera raccomandata dall'OMS (2 g di sodio) per un adulto. Questo fatto va tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

### Acido benzoico e benzoati (benzoato di sodio)

Questo medicinale contiene 5 mg di sale benzoato per ogni ml di sospensione orale.

L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

#### 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione per le due sospensioni orali di glibenclamide (0,6 mg/ml e 6 mg/ml).

L'ipoglicemia può verificarsi quando si assumono altri medicinali.

I medicinali con elevato legame proteico che, tra l'altro, possono potenziare l'azione ipoglicemica della glibenclamide a causa del distacco di quest'ultimo dalle proteine del plasma, includono anticoagulanti orali, fenitoina, salicilati e altri agenti antinfiammatori non steroidei.

Con l'assunzione di altri medicinali può verificarsi un'attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e, pertanto, un incremento dei livelli di glucosio nel sangue.

Sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici quali beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti. I sintomi dell'ipoglicemia possono inoltre essere più lievi o assenti se l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente o in caso di neuropatia autonoma.

In casi molto rari può verificarsi un'intolleranza all'alcol. Tanto l'assunzione acuta quanto quella cronica di alcol o la sua ingestione eccessiva da parte di persone che bevono occasionalmente possono attenuare l'effetto ipoglicemico della glibenclamide o potenziarlo pericolosamente ritardandone l'inattivazione metabolica. Molto raramente si sono verificate reazioni simili al disulfiram dopo l'assunzione concomitante di alcol e glibenclamide.

La glibenclamide può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina e comportare potenzialmente un incremento della sua tossicità. Pertanto si raccomanda di monitorare e regolare il dosaggio della ciclosporina durante la co-somministrazione di entrambi i medicinali.

Colesevelam si lega a glibenclamide e ne riduce l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale. Non è stata osservata alcuna interazione quando glibenclamide è stata assunta almeno 4 ore prima di colesevelam. Pertanto glibenclamide deve essere somministrata almeno 4 ore prima di colesevelam.

La tabella seguente riporta una sintesi delle interazioni sopra indicate e ulteriori interazioni.

<b>Sostanza attiva</b>	<b>Effetto di interazione</b>	<b>Rischio potenziale</b>
ACE-inibitori	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Acetazolamide	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Adrenalina (epinefrina) e altri agenti simpaticomimetici	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Alcol	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
	Attenua l'effetto ipoglicemico di glibenclamide o lo potenzia pericolosamente ritardandone l'inattivazione metabolica	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Barbiturici	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Beta-bloccanti	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia



<b>Sostanza attiva</b>	<b>Effetto di interazione</b>	<b>Rischio potenziale</b>
	I segni di controregolazione adrenergica dell'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Biguanidi	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Bosentan	Aumento degli enzimi epatici	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Calcioantagonisti	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Cloramfenicolo	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Ciclosporina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina	Aumento della tossicità della ciclosporina
Cimetidina	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Claritromicina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Clonidina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
	Potenziamento o attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	I segni di controregolazione adrenergica dell'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Colesevelam	Riduzione dell'assorbimento di glibenclamide da parte del tratto gastrointestinale	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Corticosteroidi	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Derivati cumarinici	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
	Potenziamento o attenuazione dell'effetto dei derivati cumarinici	Somministrazione di un dosaggio errato di derivati cumarinici
Ciclofosfamidi	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Diazossido	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Disopiramide	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Diuretici	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Fenfluramina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Feniramidolo	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Fibrati	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Fluoxetina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Glucagone	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue

<b>Sostanza attiva</b>	<b>Effetto di interazione</b>	<b>Rischio potenziale</b>
Guanetidina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
	I segni di controregolazione adrenergica dell'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Antagonisti del recettore H <sub>2</sub>	Potenziamento o attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Eparina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Ifosfamide	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Insulina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Isoniazide	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Alte dosi di lassativi	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Sulfonamidi a lunga durata d'azione	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
MAO-inibitori	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Miconazolo	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Acido nicotinico (in alte dosi)	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Estrogeni	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Altri antidiabetici orali	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Pentossifillina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Ossifenbutazone	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Derivati fenotiazinici	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Fenitoina	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Fosfamidi	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Probenecid	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Progestinici	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Antibiotici chinolonici	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Reserpina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
	Potenziamento o attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	I segni di controregolazione adrenergica dell'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma

<b>Sostanza attiva</b>	<b>Effetto di interazione</b>	<b>Rischio potenziale</b>
Rifampicina	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Ormoni tiroidei	Attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Aumento dei livelli di glucosio nel sangue
Salicilati	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Sulfametossazolo con trimetoprim (cotrimossazolo)	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Composti del gruppo delle tetracicline	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia
Tritoqualina	Potenziamento dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio nel sangue	Ipoglicemia

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

##### Aspetti generali

AMGLIDIA è indicato per il trattamento del diabete neonatale nei neonati, negli infanti e nei bambini.

##### Donne in età fertile / Misure contraccettive

Le donne in età fertile che pianificano una gravidanza devono passare dal glibenclamide orale all'insulina. La glibenclamide non deve essere somministrata durante la gravidanza.

##### Gravidanza

In base a un corpus ridotto di dati pubblicati, l'uso della glibenclamide durante il primo trimestre non sembra causare un aumento di malformazioni congenite e, per quanto concerne il secondo e il terzo trimestre, non sono stati riscontrati effetti fetotossici.

Da studi sugli animali non si desume un potenziale teratogeno.

Glibenclamide attraversa la placenta, per lo più in quantità modeste; tuttavia, il trasferimento è estremamente variabile fra i pazienti.

Nelle donne in stato di gravidanza si raccomanda l'insulina per il controllo della glicemia.

##### Allattamento

I dati pubblicati riguardanti 11 madri trattate con glibenclamide indicano che quest'ultima non è escreta nel latte umano e che non è stata riportata ipoglicemia nei neonati allattati al seno.

L'allattamento sembra essere compatibile, ma si consiglia come misura precauzionale il monitoraggio del livello di zuccheri nel sangue degli infanti totalmente allattati al seno.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici.

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

AMGLIDIA altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto la glibenclamide può aumentare il rischio di ipoglicemia. Questo aspetto può non essere pertinente per la popolazione target. Tuttavia, la riduzione dello stato di vigilanza può anche essere causa di problemi durante la partecipazione al traffico stradale.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono ipoglicemia, diarrea transitoria e dolore addominale. La reazione avversa più grave è l'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Nel complesso, il profilo di sicurezza di glibenclamide è in linea con quello di altre sulfoniluree.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate con glibenclamide (sospensione orale o compresse frantumate) nei bambini, nell'ambito del trattamento del diabete neonatale, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e al gruppo di frequenza. Le frequenze sono definite come segue: 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). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	
	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea transitoria Dolore addominale Vomito Dispepsia	Decolorazione dei denti
Esami diagnostici	Aumento transitorio delle transaminasi	

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in uno studio clinico (studio di Neogli) di fase II, monocentrico, prospettico, in aperto e non randomizzato. Dopo l'arruolamento, i pazienti hanno continuato ad assumere per 1 mese le loro dosi abituali di compresse di glibenclamide. Dieci pazienti sono stati assegnati alla sospensione orale di glibenclamide e il trattamento con sospensione orale è proseguito per 3 mesi.

#### *Ipoglicemia*

Sono stati osservati due casi di ipoglicemia grave che sono stati ritenuti associati al medicinale. Sono state adottate misure sintomatiche e la situazione si è risolta in entrambi i casi.

#### *Diarrea transitoria, vomito e dolore addominale e dispepsia*

Due bambini hanno presentato dolore addominale (in un caso con diarrea transitoria e vomito nel corso dello stesso episodio) che è stato ritenuto associato al medicinale. Sono state adottate misure sintomatiche, continuando a somministrare il medicinale, e la situazione si è risolta in entrambi i casi.

Un bambino ha presentato dispepsia, che è stata ritenuta associata al medicinale. Sono state adottate misure sintomatiche e la situazione si è risolta.

#### *Neutropenia e aumento transitorio delle transaminasi*

Un bambino presentava puntualmente livelli di leucociti bassi, ma vicini ai valori normali (neutrofili  $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$  per un limite inferiore di normalità pari a  $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ).

Lo stesso bambino ha presentato un valore transitorio e minimo delle transaminasi ASAT 73 UI/L, mentre il valore delle transaminasi ALAT 42 UI/L è aumentato (valori normali inferiori a 60 e 40 rispettivamente). Queste situazioni si sono risolte in seguito.

Inoltre gli effetti indesiderati raccolti in relazione all'uso negli adulti sono importanti, data la modesta entità della banca dati per quanto riguarda la popolazione pediatrica. Gli effetti che non sono già stati menzionati e possono verificarsi anche nei bambini sono elencati di seguito.

#### *Patologie dell'occhio*

Disturbi visivi transitori (offuscamento della vista o disturbi dell'accomodazione), specialmente all'inizio del trattamento, con o senza variazione glicemica.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

In casi isolati può verificarsi fotosensibilità.

Eruzione cutanea, prurito, orticaria, reazione allergica della pelle. Sono state occasionalmente segnalate negli adulti eruzioni bollose, dermatite esfoliativa o eritema multiforme.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazione anafilattica inclusa dispnea, ipotensione e shock.

#### *Patologie del sangue*

Affezioni del sangue, generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento.

Ipereosinofila, leucopenia, trombocitopenia moderata o grave, che può indurre porpora.

Rari casi di agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia del midollo osseo e pancitopenia.

#### 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 riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio di sulfonamidi può causare ipoglicemia.

I sintomi di ipoglicemia moderata, senza perdita di coscienza o segni neurologici, devono essere corretti assumendo zucchero, regolando la dose e/o modificando il comportamento alimentare. La famiglia del paziente deve continuare a monitorare attentamente i livelli di glucosio finché la famiglia stessa e il medico (se deve essere contattato) non sono certi che il paziente sia fuori pericolo.

Possono verificarsi gravi reazioni ipoglicemiche con coma, convulsioni o altri disturbi neurologici; si tratta di emergenze mediche che richiedono un trattamento immediato, non appena si diagnostica o si sospetta la causa, per poi ricoverare subito il paziente in ospedale.

Se si diagnostica o si sospetta un coma ipoglicemico, al paziente deve essere somministrata rapidamente un'iniezione endovenosa di soluzione di glucosio concentrata (0,5 g/kg di peso corporeo con soluzione di glucosio al 30 %), seguita da un'infusione continua di una soluzione di glucosio più diluita (10 %) con la frequenza necessaria per mantenere i livelli di glucosio nel sangue al di sopra dei 100 mg/dl (100 mg/dl = 5,5 mmol/l). I pazienti devono essere attentamente monitorati per almeno 48 ore e, una volta trascorso tale lasso di tempo, in base alle loro condizioni il medico deciderà se sia necessario un monitoraggio supplementare.

La clearance plasmatica di glibenclamide può essere prolungata nei pazienti affetti da epatopatia.

A causa del forte legame di glibenclamide alle proteine, la dialisi non è di alcuna utilità per il paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nel diabete, sulfoniluree, codice ATC: A10BB01.

## Meccanismo d'azione

Le sulfoniluree agiscono sulle cellule beta pancreatiche inibendo i canali del potassio sensibili all'ATP.

I meccanismi d'azione proposti per questo effetto includono lo stimolo per il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas.

Si ritiene che la concentrazione minima attiva per l'effetto sia di 30-50 ng/ml di glibenclamide.

## Effetti farmacodinamici

Glibenclamide, sulfonilurea di seconda generazione con breve emivita, è un agente ipoglicemico che riduce i livelli di glucosio nel sangue stimolando il rilascio di insulina dal pancreas; questo effetto dipende dalla presenza di cellule beta attive o di cellule beta rese attive da glibenclamide nelle isole pancreatiche in alcuni casi di diabete neonatale.

Lo stimolo alla secrezione insulinica da parte di glibenclamide in risposta ad un pasto è molto importante; la somministrazione di glibenclamide a un diabetico serve a potenziare la risposta insulinotropica ad un pasto. Si continuano a potenziare le risposte post-prandiali che comportano la secrezione di insulina e di peptide C dopo almeno 6 mesi di trattamento e anche per molti anni, nel caso di diabete neonatale causato da patologie dei canali del potassio.

Glibenclamide si è dimostrata efficace in pazienti con mutazioni in geni che codificano per il canale del potassio sensibile all'ATP delle cellule beta e con diabete mellito neonatale transitorio legato al cromosoma 6q24.

## Efficacia e sicurezza clinica

Il trattamento a base di sulfoniluree nel diabete neonatale correlato a patologie dei canali del potassio è suffragato da studi pubblicati che dimostrano miglioramenti misurabili in termini di controllo glicemico e indicano disabilità neuro-psicomotorie e neuro-psicologiche che sono maggiori nei pazienti più giovani.

Dai dati pubblicati in letteratura, è stato riportato che il trattamento con sulfonilurea ha successo in circa il 90 % dei pazienti con diabete neonatale associato a mutazioni del canale K-ATP. La dose media riportata in letteratura (sperimentazioni cliniche e case report) è di circa 0,5 mg/kg/giorno. Se limitata solo a sperimentazioni cliniche o raccolte di dati prospettici, la dose media diminuisce a 0,2-0,3 mg/kg/giorno. In base alla letteratura, dosi più elevate (fino a 2,8 mg/kg/giorno) sono state occasionalmente somministrate senza effetti indesiderati e con passaggio completo dall'insulina.

In uno studio di fase II, monocentrico, prospettico, in aperto e non randomizzato, sono state misurate l'accettabilità, l'efficacia e la tolleranza del passaggio dalle compresse frantumate alla sospensione di AMGLIDIA. Sono stati sottoposti a trattamento dieci pazienti (7 ragazzi e 3 ragazze) con mutazione KCNJ11, con età mediana pari a 2,7 anni (range 0,3-16,2) e con una terapia a base di glibenclamide della durata mediana di 2,3 anni (da 6 giorni a 11,3 anni).

Le dosi giornaliere erano comprese tra 0,1 e 0,8 mg/kg per quanto concerne le compresse di glibenclamide (dose mediana pari a 0,3 mg/kg) e tra 0,1 e 0,6 mg/kg per quanto riguarda la sospensione orale (dose mediana da 0,1 a 0,2 mg/kg/giorno durante il periodo di studio) in 2-4 somministrazioni al giorno.

Dopo il passaggio dalle compresse di glibenclamide alla sospensione di AMGLIDIA, non è stata registrata una variazione significativa nel controllo glicemico, come evidenziato dalle concentrazioni medie simili di HbA1c sierica (6,5 contro 6,1 % rispettivamente in occasione delle visite M0 e M4;  $p = 0,076$ ) e di fruttosamina (283,4 contro 271,2  $\mu\text{mol/l}$  rispettivamente in occasione delle visite M0 e M4;  $p = 0,55$ ).

Nessuno dei pazienti ha registrato un peggioramento nel controllo glicemico, definito come aumento dell'HbA1c > 0,5 % e superamento del 5,6 % nei pazienti con HbA1c basale ≤ 5,6 % o aumento dell'HbA1c > 0,5 % nei pazienti con HbA1c basale > 5,6 %.

È in corso un grande studio internazionale a lungo termine in merito al trattamento del diabete neonatale causato da mutazioni di *KCNJ11* e sono stati riportati i risultati relativi a 81 pazienti dei 90 inclusi originariamente con una durata mediana [scarto interquartile] di follow-up di 10,2 anni [9,3-10,8 anni]. Il passaggio alla sulfonilurea si è verificato nei bambini con una HbA1c mediana [IQR] al passaggio di 4,8 anni [1,7-11,4 anni]. Settantacinque pazienti (93 %) hanno continuato il trattamento con la sola sulfonilurea in occasione del follow-up più recente e 6 su 81 (7 %) hanno proseguito la terapia con sulfonilurea e insulina giornaliera. Nei pazienti trattati con la sola sulfonilurea, il controllo della glicemia è migliorato dopo il passaggio alla sulfonilurea, con HbA1c mediana [IQR] del 5,9 % [5,4-6,5 %] a 1 anno rispetto all'8,0 % [7,2-9,2 %] prima del passaggio ( $p < 0,0001$ ) ed è rimasta molto ben controllata dopo 10 anni con una HbA1c mediana [IQR] del 6,4 % [5,9-7,2 %].

La dose mediana di sulfonilurea [IQR] è scesa nel follow-up con una dose mediana [IQR] di 0,30 mg/kg/giorno [0,14-0,53] mg/kg/giorno a un anno e di 0,23 mg/kg/giorno [0,12-0,41 mg/kg/giorno] a 10 anni,  $p=0,03$ ). Non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia grave. Reazioni avverse (diarrea/nausea/riduzione dell'appetito/dolore addominale) sono state riportate in 10 pazienti su 81 (12 %); si trattava di reazioni transitorie e nessun paziente ha interrotto di conseguenza il trattamento a base di sulfonilurea. Sono state segnalate complicanze microvascolari in 7 pazienti su 81 (9 %); non si sono verificate complicanze macrovascolari. Al momento del passaggio alla sulfonilurea, i pazienti con complicanze erano più anziani rispetto a quelli senza complicanze (età mediana al passaggio 20,5 anni rispetto a 4,1 anni,  $p = 0,0005$ ). I test di tolleranza al glucosio orale e di tolleranza al glucosio somministrato per via endovenosa hanno rivelato una buona risposta insulinica al glucosio e hanno mantenuto l'effetto incretinico dopo dieci anni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, glibenclamide viene assorbita rapidamente e induce effetti entro 2,5 ore con una durata massima di 15 ore, benché l'emivita di eliminazione sia compresa tra 5 e 10 ore. Gli effetti del cibo sulla velocità o sul livello di assorbimento della sospensione orale di glibenclamide non sono stati analizzati. Studi di biodisponibilità hanno dimostrato che le compresse non micronizzate presentano concentrazioni di glibenclamide serica che non sono bioequivalenti a quelle contenute nelle compresse micronizzate.

Non sono disponibili dati farmacocinetici comparati per un confronto dopo l'applicazione delle compresse micronizzate e della sospensione di glibenclamide. Non è stato determinato il tasso di conversione dalle compresse micronizzate alla sospensione.

Uno studio comparativo di biodisponibilità relativa tra due tipi di sospensione orale di glibenclamide (0,6 mg/ml e 6 mg/ml) e compresse frantumate di glibenclamide (Daonil 5 mg) ha dimostrato che, quando sono state somministrate sospensioni orali di glibenclamide, le concentrazioni plasmatiche massime di glibenclamide sono state raggiunte 0,5 ore prima rispetto al tempo osservato con la compressa frantumata di Daonil (il valore mediano dopo la somministrazione era pari a 2,5 ore contro 3 ore). I valori delle concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) erano simili per le due sospensioni ( $201,71 \pm 71,43$  ng/ml per la sospensione da 6 mg/ml e  $206,93 \pm 67,33$  ng/ml per la sospensione da 0,6 mg/ml). Questi valori erano all'incirca maggiori del 40 % rispetto a quelli ricavati per la compressa frantumata ( $148,34 \pm 46,74$  ng/ml).

Le esposizioni sono risultate simili per le due sospensioni orali di glibenclamide e maggiori di quelle osservate dopo la somministrazione di compresse frantumate di Daonil. La biodisponibilità relativa era del 121,6 % per la sospensione da 0,6 mg/ml e del 114,1 % per la sospensione da 6 mg/ml rispetto alle compresse frantumate di Daonil.

È stato impiegato un approccio farmacocinetico alla popolazione per confrontare le concentrazioni allo stato stazionario dopo aver somministrato 0,9 mg due volte al giorno a bambini con pesi corporei compresi fra 10 e 30 kg e dopo aver somministrato 1,25 mg due volte al giorno ad adulti. I livelli plasmatici di glibenclamide nella popolazione pediatrica simulata erano all'incirca inferiori del 30 %-60 % a quelli riscontrati negli adulti. Al diminuire del peso corporeo la concentrazione aumentava, ma superava di quantità minime i livelli plasmatici degli adulti solo nel caso di pazienti con attività metabolica ridotta.

### Distribuzione

Glibenclamide si lega fortemente all'albumina plasmatica (99 %), il che può spiegare alcune interazioni farmacologiche, ma non si stacca facilmente da medicinali acidi.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Glibenclamide è completamente metabolizzata dal fegato in 3 metaboliti inattivi escreti nella bile (60 %) e nelle urine (40 %): l'eliminazione è completa dopo 45-72 ore. Studi clinici sembrano indicare che il CYP2C9 contribuisce in misura significativa al metabolismo di glibenclamide *in vivo*.

L'insufficienza epatica riduce il metabolismo di glibenclamide e pertanto ne rallenta sensibilmente l'eliminazione.

L'escrezione biliare dei metaboliti aumenta in caso di insufficienza renale in proporzione alla gravità della compromissione della funzionalità renale; l'insufficienza renale non pregiudica l'eliminazione di glibenclamide se la clearance della creatinina continua a riscontrare un valore superiore a 30 ml/min.

Le emivite di eliminazione sono risultate simili per le due sospensioni (quasi 8 ore) e un po' più brevi di quelle osservate per le compresse frantumate di Daonil.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità a dose ripetuta con somministrazione orale di dosi elevate di glibenclamide, sono stati osservati effetti sulle cellule beta pancreatiche (aumento delle dimensioni delle isole di Langerhans con isolotti configurati irregolarmente e riduzione della granulazione delle cellule beta pancreatiche nei ratti a dosi  $\geq 30$  mg/kg/giorno, esaurimento delle cellule beta, come indica la riduzione dei granuli contenenti insulina nei conigli a dosi  $\geq 100$  mg/kg/giorno).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

idrossietilcellulosa  
acido lattico  
acqua depurata  
benzoato di sodio (E211)  
sodio citrato  
gomma di xantano

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura:

30 giorni.

Tenere il flacone ben chiuso.



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

Conservare il flacone nella confezione esterna per tenerlo al riparo dalla luce.  
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

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

Flacone di vetro marrone (tipo III) con una chiusura a prova di bambino (tappo a vite in polipropilene con capsula in polietilene all'interno) in una scatola contenente una siringa orale graduata da 1 ml o da 5 ml di LDPE e polipropilene, a seconda della confezione prescritta, e un adattatore (LDPE) per siringa da premere sul flacone dopo l'apertura.

La siringa orale da 1 ml è piccola e sottile, mentre quella da 5 ml è spessa e lunga.

#### Confezioni

Un flacone di sospensione da 30 ml, una siringa orale da 1 ml all'interno di una singola busta e un adattatore per siringa.

Un flacone di sospensione da 30 ml, una siringa orale da 5 ml all'interno di una singola busta e un adattatore per siringa.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Al primo utilizzo il flacone deve essere aperto svitando e premendo contemporaneamente verso il basso la chiusura a prova di bambino. L'adattatore deve essere inserito saldamente nel flacone tenendo il flacone in posizione verticale. Il tappo a vite deve essere riposizionato sul flacone con l'adattatore e non deve essere rimosso durante i 30 giorni di utilizzo. Il tappo a vite deve essere riavvitato per spingere bene l'adattatore nel flacone.

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

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

AMMTeK  
55 rue de Turbigo  
75003 Parigi  
Francia  
Tel. + 33 (0)1 58 28 16 80  
Fax + 33 (0)1 58 28 16 90

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

EU/1/18/1279/001 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 1 ml)  
EU/1/18/1279/002 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 5 ml)  
EU/1/18/1279/003 (AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 1 ml)  
EU/1/18/1279/004 (AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 5 ml)

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

Data della prima autorizzazione: 24 maggio 2018

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Colca MS  
1 Rue de la Chaudanne  
69290 Grézieu-la-Varenne  
Francia

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 Avenue du midi  
63800 Cournon d'Auvergne  
Francia

Unither Pharmaceutical  
Zone d'Activites Tech Espace  
Avenue Toussaint Catros  
33185 Le Haillan  
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di AMGLIDIA in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato di un materiale educativo per AMGLIDIA, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

**Il materiale educativo ha lo scopo di far conoscere meglio le quattro confezioni disponibili (due concentrazioni del prodotto, ciascuna con una siringa da 1 ml o da 5 ml) e ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia in caso di scambi tra le diverse confezioni.**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascuno Stato membro in cui AMGLIDIA è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che possono prescrivere AMGLIDIA abbiano accesso alla seguente guida informativa:

- una guida per il medico prescrittore, con accluso il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

**La guida per il medico prescrittore deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:**

- AMGLIDIA è una sospensione da somministrare con una siringa orale graduata in ml fornita in dotazione. Gli operatori sanitari o i pazienti non devono mai usare una siringa diversa da quella fornita nell'astuccio per evitare errori di dosaggio che possono causare gravi danni.
- AMGLIDIA è disponibile in quattro astucci diversi, corrispondenti a quattro confezioni diverse (quattro dosaggi diversi):
  - un astuccio per il dosaggio da 0,6 mg/ml con una siringa da 1 ml: colore giallo per la scatola esterna e colore giallo con testo a contrasto per l'etichetta;
  - un astuccio per il dosaggio da 0,6 mg/ml con una siringa da 5 ml: colore giallo per la scatola esterna e colore giallo con testo a contrasto per l'etichetta;
  - un astuccio per il dosaggio da 6 mg/ml con una siringa da 1 ml: colore viola per la scatola esterna e colore viola con testo a contrasto per l'etichetta;
  - un astuccio per il dosaggio da 6 mg/ml con una siringa da 5 ml: colore viola per la scatola esterna e colore viola con testo a contrasto per l'etichetta.
- Il dosaggio di AMGLIDIA deve essere scelto in base alla posologia prescritta e al peso corporeo del paziente.
- Il dosaggio da 0,6 mg/ml di AMGLIDIA non deve essere utilizzato per una posologia superiore a 0,6 mg/kg/giorno per limitare l'esposizione all'eccipiente (sodio benzoato). Si prega di leggere la posologia e il modo di somministrazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto accluso alla presente guida per il medico prescrittore.
- Scelta della siringa da usare:
  - una volta definite la dose giornaliera complessiva e il dosaggio da utilizzare, occorre specificare la frequenza della somministrazione giornaliera e calcolare il volume corrispondente iniettato per ogni somministrazione.
  - In base al volume calcolato per ogni somministrazione:
    - ✓ se il volume per ogni somministrazione è pari o inferiore a 1 ml, va prescritta la siringa da 1 ml;
    - ✓ se il volume per ogni somministrazione è superiore a 1 ml, va prescritta la siringa da 5 ml.
- La prescrizione deve esprimere in ml la dose giornaliera calcolata, il dosaggio di AMGLIDIA da usare, il numero di somministrazioni in cui si suddivide la dose giornaliera e il volume in ml da somministrare per ogni dose, oltre alle dimensioni della siringa da utilizzare.
- È necessario spiegare ai pazienti e/o a chi se ne prende cura che:

- viene loro prescritta una dose di AMGLIDIA in ml in base al loro peso corporeo. Questa dose va somministrata con una siringa orale graduata in ml;
- sono disponibili 2 confezioni per uno stesso dosaggio: una con una siringa da 1 ml e l'altra con una siringa da 5 ml;

- occorre ricordare ai pazienti o a chi se ne prende cura di utilizzare la siringa corretta indicata nella prescrizione che li riguarda.
- Se al paziente viene prescritta una confezione diversa, il medico prescrittore è tenuto a spiegare al paziente le differenze tra le diverse confezioni a livello di imballaggio (focalizzandosi sul diverso colore, sugli avvertimenti riportati sulla confezione, sullo spessore e sulla lunghezza della siringa fornita in dotazione).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AMGLIDIA 0,6 mg/mL sospensione orale  
AMGLIDIA 6 mg/mL sospensione orale  
Glibenclamide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 0,6 mg di glibenclamide.  
Ogni ml contiene 6 mg di glibenclamide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio e benzoato; vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale.  
1 flacone da 30 ml.

1 siringa orale (1 ml)  
1 siringa orale (5 ml)  
1 adattatore per siringa.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Utilizzare esclusivamente la siringa prescritta dal medico.  
Assicurarsi di disporre dell'astuccio contenente la siringa delle dimensioni prescritte dal medico.  
Se il medico prescrive una nuova confezione di AMGLIDIA, restituire la confezione precedente e la siringa al farmacista per evitare di scambiare le siringhe.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD. {MM/AAAA}

Dopo l'apertura, tenere il flacone ben chiuso dopo ogni utilizzo e conservarlo per un massimo di 30 giorni.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flacone nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AMMTeK  
55 rue de Turbigo  
75003 Parigi  
Francia

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

EU/1/18/1279/001 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 1 ml)  
EU/1/18/1279/002 (AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 5 ml)  
EU/1/18/1279/003 (AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 1 ml)  
EU/1/18/1279/004 (AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale con siringa orale da 5 ml)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml  
AMGLIDIA 6 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale

AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale

glibenclamide

Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

Tenere il flacone nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'apertura, tenere il flacone ben chiuso dopo ogni utilizzo e conservarlo per un massimo di 30 giorni.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

30 ml

**6. ALTRO**

Ogni ml contiene 0,6 mg di glibenclamide.

Ogni ml contiene 6 mg di glibenclamide.

Contiene sodio e benzoato; vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### AMGLIDIA 6 mg/ml sospensione orale glibenclamide

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGLIDIA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di somministrare AMGLIDIA
3. Come somministrare AMGLIDIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGLIDIA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è AMGLIDIA e a cosa serve

AMGLIDIA contiene il principio attivo chiamato glibenclamide, appartenente a un gruppo di medicinali detti sulfoniluree, utilizzati per diminuire il livelli degli zuccheri nel sangue (glucosio nel sangue).

AMGLIDIA è utilizzato nei neonati, negli infanti e nei bambini per il trattamento del diabete alla nascita (noto come diabete mellito neonatale). Il diabete neonatale è una malattia a causa della quale il corpo del bambino non rilascia abbastanza insulina per controllare il livello degli zuccheri nel sangue; AMGLIDIA si usa solo nei pazienti che hanno ancora qualche capacità di produrre insulina. Le sulfoniluree come la glibenclamide si sono dimostrate efficaci nel caso di alcune mutazioni genetiche responsabili della genesi del diabete neonatale.

Si rivolga al medico se il bambino non si sente meglio o se si sente peggio dopo alcuni giorni.

#### 2. Cosa deve sapere prima di somministrare AMGLIDIA

##### Non somministri AMGLIDIA

- se il bambino è allergico alla glibenclamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se il bambino soffre di chetoacidosi (livelli elevati nel sangue di sostanze acide dette chetoni);
- se il bambino soffre di porfiria (impossibilità di separare composti chimici detti porfirine);
- se il bambino è trattato con bosentan (per esempio un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi di circolazione del sangue);
- se il bambino è affetto da grave disfunzione renale;
- se il bambino è affetto da grave disfunzione epatica.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di somministrare AMGLIDIA al bambino.



I livelli degli zuccheri nel sangue del bambino possono ridursi eccessivamente (ipoglicemia) dopo l'assunzione di AMGLIDIA. Informi il medico se il bambino è pallido, se suda, ha un battito cardiaco irregolare o si sente disorientato, confuso o non reattivo.

Chieda al medico di stabilire la frequenza con cui occorre verificare la glicemia capillare.

G6PD è un enzima coinvolto nel metabolismo del glucosio. Se il bambino è affetto da G6PD-carenza, può sviluppare una grave anemia emolitica (diminuzione anomala dei globuli rossi) dopo avere assunto AMGLIDIA.

Informi il medico se sa che il bambino è affetto da G6PD-carenza e lo consulti se nota che il bambino è pallido rispetto al solito.

Informi il medico se il bambino soffre di disturbi renali o epatici.

### **Bambini e adolescenti**

AMGLIDIA deve essere usato nei neonati, nei lattanti e nei bambini. Gli adolescenti non hanno bisogno di questa formulazione di sospensione orale.

### **Altri medicinali e AMGLIDIA**

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Eventuali interazioni di AMGLIDIA con altri medicinali sono riportate nella tabella seguente:

<b>Medicinali</b>	<b>Potenziali effetti</b>
ACE-inibitori (utilizzati per il trattamento dell'ipertensione) (ad esempio captopril ed enalapril)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Acetazolamide (utilizzato per il trattamento del glaucoma)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Adrenalina (epinefrina) e altri agenti simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento di gravi reazioni allergiche, arresto cardiovascolare, asma)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Alcol (alcol presente in medicinali)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili (ad esempio testosterone enantato) (utilizzati per il trattamento della carenza di testosterone)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Barbiturici (ad esempio fenobarbital utilizzato per il trattamento dell'epilessia)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Beta-bloccanti (ad esempio propanololo per ridurre l'ipertensione, controllare il battito cardiaco irregolare o accelerato, aiutare a prevenire un ulteriore attacco di cuore)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma Possono mascherare la presenza di livelli bassi degli zuccheri nel sangue
Biguanidi (ad esempio metformina) utilizzati per il trattamento del diabete mellito	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi

Bosentan per trattare l'ipertensione nei vasi sanguigni tra il cuore e i polmoni	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma (vedere paragrafo 2 "Non somministri AMGLIDIA")
Calcioantagonisti (ad esempio nifedipina per il trattamento dell'ipertensione)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue

<b>Medicinali Potenziali effetti</b>	
Cloramfenicolo (in caso di assunzione per via orale), antibiotico per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Ciclosporina (utilizzata per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato)	Aumento della tossicità della ciclosporina
Cimetidina utilizzata per alleviare i sintomi dell'ulcera gastrica e duodenale, della malattia da reflusso esofageo e della sindrome di Zollinger-Ellison	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Claritomicina, antibiotico per il trattamento di alcune infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Clonidina per il trattamento dell'ipertensione arteriosa	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Colesevelam per abbassare il livello di colesterolo	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Corticosteroidi (ad esempio prednisone e prednisolone) utilizzati in diverse indicazioni come infiammazioni e asma	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Derivati cumarinici (ad esempio dicumarolo, acenocumarolo) per ridurre la capacità di coagulazione del sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Somministrazione di un dosaggio errato di derivati cumarinici
Ciclofosfamidi per il trattamento di diversi tipi di tumore	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Diazossido per l'ipoglicemia	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Disopiramide per battiti cardiaci irregolari	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Diuretici (ad esempio furosemide, idroclorotiazide) per il trattamento dell'ipertensione arteriosa	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Fibrati (ad esempio bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil per ridurre il livello di grassi)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Fluoxetina per trattare la depressione e disturbi d'ansia	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Glucagone per la glicemia elevata	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Guanetidina per ridurre l'ipertensione	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Antagonisti del recettore H2 utilizzati per ridurre l'acidità gastrica (ad esempio ranitidina) per alleviare i sintomi dell'ulcera gastrica e duodenale, della malattia da reflusso esofageo e della sindrome di Zollinger-Ellison	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma

Eparina per ridurre la capacità di coagulazione del sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Ifosfamide per il trattamento di diversi tipi di tumore	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Insulina utilizzata per ridurre i livelli degli zuccheri nel sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Isoniazide per il trattamento della tubercolosi	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue

<b>Medicinali Potenziali effetti</b>	
Alte dosi di lassativi (ad esempio macrogol)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
MAO-inibitori (ad esempio iproniazide) per il trattamento della depressione	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Miconazolo per il trattamento delle infezioni fungine	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Acido nicotinico (in dosi elevate) per ridurre i livelli elevati di colesterolo e trigliceridi (sostanze simili ai grassi) nel sangue	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Estrogeni (ad esempio 17-beta estradiolo) per il trattamento ormonale	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Altri antidiabetici orali (ad esempio metformina) per ridurre i livelli di glucosio nel sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Pentossifillina per migliorare il flusso sanguigno periferico	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Derivati fenotiazinici (ad esempio clorpromazina) per il trattamento della schizofrenia e di altre psicosi	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Fenitoina per trattare l'epilessia	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Probenecid per il trattamento della gotta e dell'artrite gottosa	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Progestinici (ad esempio desogestrel, didrogesterone) per il trattamento ormonale	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Antibiotici chinolonici (ad esempio acido nalidixico e ciprofloxacina) per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Rifampicina per il trattamento della infezioni, ivi compresa la tubercolosi	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Sulfametossazolo con trimetoprim (cotrimossazolo) per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Ormoni tiroidei (ad esempio L-tiroxina) per il trattamento ormonale	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Salicilati (ad esempio acido aminosalicilico, para-aminosalicilico per la tubercolosi)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Tetracicline (ad esempio doxiciclina e minociclina) per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### **AMGLIDIA con alcol**

Sia l'assunzione acuta sia quella cronica di alcol possono attenuare l'effetto ipoglicemico di glibenclamide o potenziarlo pericolosamente ritardandone l'inattivazione metabolica. Dopo

l'assunzione concomitante di alcol e glibenclamide si sono verificati, tra l'altro, nausea, vomito, rossore, capogiri, mal di testa, fastidio al torace e all'addome e sintomi generali simili al mal di testa. L'uso concomitante di alcol e glibenclamide deve essere evitato.

### **Gravidanza e allattamento**

Questo medicinale può essere utilizzato solo per il trattamento del diabete neonatale nei neonati, negli infanti e nei bambini.

Questo medicinale non è destinato ad essere usato nelle donne in stato di gravidanza. Le pazienti che pianificano una gravidanza devono avvisare il medico e si raccomanda loro di cambiare trattamento passando all'insulina.

L'allattamento sembra essere compatibile, ma si consiglia come misura precauzionale il monitoraggio del livello di zuccheri nel sangue degli infanti totalmente allattati al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Glibenclamide può aumentare il rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue e alterare pertanto moderatamente la capacità di guidare, partecipare altrimenti al traffico stradale o utilizzare macchinari.

### **AMGLIDIA contiene sodio e sale benzoato**

Questo medicinale contiene 2,80 mg di sodio per ogni ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Questo medicinale contiene 5 mg di sale benzoato in ciascun ml di sospensione orale. Il sale benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

## **3. Come somministrare AMGLIDIA**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Posologia**

La terapia a base di glibenclamide deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da diabete ad insorgenza molto precoce.

La dose di AMGLIDIA dipende dal peso corporeo del bambino e verrà calcolata dal medico come quantità (volume) in ml di sospensione orale da misurare con siringa orale (da 1 ml o da 5 ml) fornita in dotazione con il medicinale. Il medico prescriverà la confezione specifica e il dosaggio, compresa la siringa particolare da utilizzare. Non usi una siringa diversa per somministrare AMGLIDIA.

Importante: non stabilisca autonomamente le dosi di AMGLIDIA o di insulina, a meno che ciò non le sia stato specificamente indicato dal medico del bambino.

Si assicuri di usare il dosaggio del medicinale e la siringa orale appropriata prescritti dal medico per evitare la somministrazione accidentale di quantità troppo elevate o troppo basse,

La dose iniziale di AMGLIDIA è di 0,2 mg di glibenclamide per chilogrammo (kg) di peso corporeo al giorno, suddivisa in due dosi da 0,1 mg/kg. Di norma, con l'aumentare della dose è possibile ridurre e poi sospendere la somministrazione di insulina che il paziente sta già ricevendo.

All'occorrenza si possono somministrare dosi di AMGLIDIA più elevate, in un numero massimo di 4 somministrazioni al giorno, in base al monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, secondo le raccomandazioni sulla titolazione fornite dal medico richiedente.

In caso di vomito lieve, il medico prescriverà un medicinale antivomito e il trattamento con AMGLIDIA potrà proseguire.

Come viene generalmente raccomandato in tali situazioni, se il vomito si verifica meno di 30 minuti dopo la somministrazione di AMGLIDIA, è possibile somministrare una nuova dose. Se il vomito si verifica più di 30 minuti dopo la somministrazione di AMGLIDIA, non si deve somministrare una nuova dose. In tali casi, chiedi sempre consiglio al medico del bambino.

In caso di vomito grave, il medico deve monitorare attentamente la presenza di chetonemia e chetonuria. Il medico può riprendere la terapia a base di insulina se si riscontra che la chetonemia e la chetonuria sono responsabili dell'insorgenza di vomito grave. In caso di impossibilità di assumere cibi o bevande, il bambino deve essere portato al pronto soccorso per essere sottoposto a una perfusione di insulina e glucosio finché il vomito non si blocca.

## **Modo di somministrazione**

Somministrare sempre il medicinale prima del pasto. Il medicinale deve essere somministrato allo stesso orario ogni giorno.

In caso di allattamento, si raccomanda di somministrare la sospensione 15 minuti prima dell'allattamento.

Questo medicinale è una sospensione orale pronta per l'uso da somministrare con una siringa orale graduata. Utilizzare solo la siringa orale inclusa nella scatola. La siringa da 1 ml è piccola e sottile e graduata in divisioni di 0,05 ml. La siringa da 5 ml è spessa e lunga e graduata in divisioni di 0,1 ml.

### Istruzioni per l'uso

La dose si misura estraendo il pistone della siringa fino alla tacca corrispondente alla dose che il medico ha prescritto per il bambino. La dose in ml per somministrazione e il numero di somministrazioni al giorno devono seguire scrupolosamente la prescrizione medica.

Quando il bambino è sveglio, metterlo in posizione semiseduta nell'incavo del braccio e con la testa poggiata sul braccio stesso.

Introdurre la punta della siringa per circa 1 cm siringa all'interno della bocca del bambino e posizionarla contro l'interno della guancia;  
far succhiare il bambino. Se il bambino non succhia, premere lentamente il pistone della siringa in modo da far entrare la sospensione nella sua bocca.

Non distendere il bambino subito dopo la somministrazione. Si raccomanda di aspettare che il bambino abbia ingerito il medicinale prima di rimetterlo in posizione sdraiata.

### *Per il primo utilizzo*

1. Aprire il flacone svitando e premendo contemporaneamente verso il basso la chiusura a prova di bambino.



2. Inserire l'adattatore saldamente nel flacone tenendo il flacone in posizione verticale.
3. Riposizionare il tappo a vite sul flacone con l'adattatore.
4. Riavvitare il tappo a vite per spingere bene l'adattatore nel flacone.

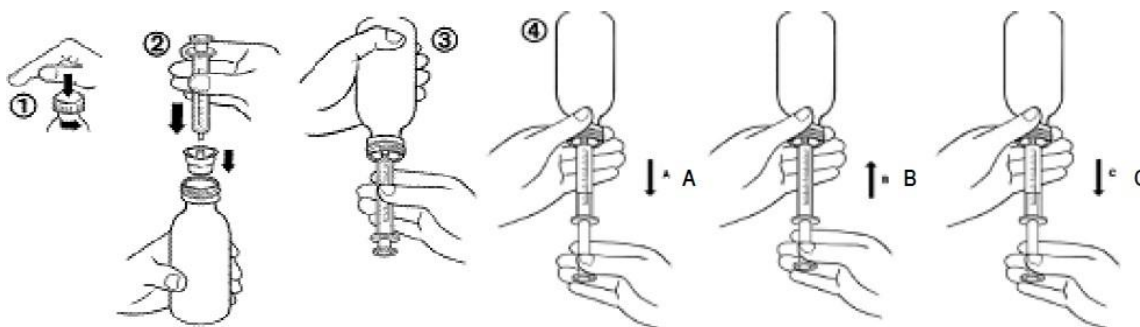
### *Per ogni somministrazione*

1. Non occorre agitare il flacone prima dell'uso. Il medicinale è una sospensione orale pronta per l'uso da somministrare mediante una siringa graduata specifica.
2. Aprire il flacone svitando e premendo contemporaneamente verso il basso la chiusura a prova di bambino (figura 1).
3. Tenendo il flacone in posizione verticale, inserire saldamente la siringa nell'adattatore fornito in dotazione (figura 2).
4. Capovolgere il flacone con la siringa inserita (figura 3).
5. Estrarre il pistone per ottenere il volume desiderato (figura 4A). Premere successivamente il pistone per rimuovere più bolle d'aria possibile dalla siringa (figura 4B). Infine, estrarre il pistone fino alla tacca corrispondente alla dose prescritta in ml (figura 4C).  
*Nota: se entra aria nella siringa, svuotare la siringa nel flacone e iniziare di nuovo la procedura.*
6. Capovolgere il flacone in posizione verticale con la siringa inserita.
7. Rimuovere la siringa dall'adattatore. Inserire la siringa nella bocca del bambino e spingere il pistone per somministrare lentamente la medicina all'interno della bocca.
8. Chiudere il flacone avvitando bene il tappo a vite in cima all'adattatore.



Il flacone deve essere chiuso dopo ciascun utilizzo e conservato per un **massimo di 30 giorni**.

9. La siringa deve essere sciacquata accuratamente con acqua, asciugata dopo ciascun utilizzo e riposta nella scatola del medicinale. La siringa orale nella scatola deve essere usata solo con questo medicinale.



#### **Se somministra al bambino più AMGLIDIA di quanto deve**

Consulti immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista ospedaliero.

Esiste il rischio di ipoglicemia. Deve verificare il valore di glicemia capillare del bambino e seguire le istruzioni descritte nel paragrafo 4.

#### **Se dimentica di somministrare AMGLIDIA**

Se dimentica di somministrare AMGLIDIA, esiste il rischio di alti livelli degli zuccheri nel sangue.

Deve verificare il livello degli zuccheri nel sangue del bambino (glicemia capillare) e somministrare AMGLIDIA non appena si accorge di essersene dimenticato. Se il valore di glicemia capillare eccede i 3 g/l (o 300 mg/dl o 16,5 mmol/l), verificare la presenza di chetonuria con uno stick al dito o uno stick urinario, in base alle raccomandazioni del medico. Se si riscontra la presenza di chetonuria, deve iniettare l'insulina immediatamente secondo la procedura definita in precedenza con il medico e contattare quest'ultimo o il suo team per richiedere assistenza.

Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe la somministrazione di AMGLIDIA**

Esiste il rischio di alti livelli degli zuccheri nel sangue.

Deve verificare il livello degli zuccheri presenti nel sangue del bambino (glicemia capillare). I sintomi del diabete possono ripresentarsi e causare un grave disturbo del metabolismo corporeo, con livelli elevati di chetoni nel sangue (chetoacidosi), disidratazione e disturbo dell'equilibrio degli acidi nel corpo. Pertanto non deve mai interrompere la somministrazione senza aver prima consultato il medico del bambino. Si rivolga al medico.

Le sarà richiesto di restituire la sospensione orale residua di AMGLIDIA al medico in occasione di ogni consulto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati gravi**

**Livelli eccessivamente bassi degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia)** (molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10)

Se prende AMGLIDIA, rischia di ridurre eccessivamente il livello degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia). I sintomi di un livello eccessivamente basso di zucchero nel sangue possono comprendere:

- tremore, sudorazione, forte sensazione di ansia o confusione, accelerazione del battito cardiaco;
- fame eccessiva, mal di testa.

Se il bambino comincia a diventare pallido, suda, ha un battito cardiaco irregolare o si sente disorientato, confuso o non reattivo, questi sintomi possono indicare un livello eccessivamente basso degli zuccheri nel sangue; deve innanzitutto risolvere la situazione come spiegato di seguito e poi parlare con il medico del bambino per adeguare la dose di AMGLIDIA.

Il rischio di bassi livelli degli zuccheri nel sangue aumenta se il medicinale non viene assunto dopo il pasto, se viene assunto con alcol o è combinato con determinati farmaci. Per gestire livelli di zuccheri molto bassi si deve assumere zucchero per via orale, seguito da uno snack o da un pasto. In caso di ipoglicemia grave al punto da determinare perdita di coscienza, occorre chiamare i servizi di emergenza ed effettuare un'iniezione endovenosa di glucosio. Dopo un episodio ipoglicemico di questa gravità, il bambino e la famiglia devono consultare il medico per verificare l'adeguatezza della dose della sospensione di glibenclamide.

### **Reazioni allergiche**

Questo medicinale può causare reazioni allergiche che possono risultare gravi in casi isolati, tra cui difficoltà di respirazione, bassa pressione del sangue e shock. Se il bambino presenta uno di questi sintomi, recarsi immediatamente al pronto soccorso più vicino.

**Disturbi gastrointestinali** (molto comuni: possono riguardare più di 1 persona su 10):

- diarrea;
- dolore all'addome (pancia);
- vomito;
- mal di stomaco (dispepsia).

**Problemi ai denti** (comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- decolorazione dei denti.

**Risultati anormali degli esami del sangue** (molto comuni: possono riguardare più di 1 persona su 10)

Le analisi di laboratorio del sangue mostrano alterazioni nelle cellule ematiche (riduzione dei globuli bianchi: leucopenia) ed effetti sulla funzionalità epatica (aumento rapido di enzimi detti transaminasi).

### **Altri effetti indesiderati:**

Informi il medico o il farmacista se osserva uno dei seguenti effetti indesiderati:

- eruzione cutanea: prurito, orticaria, reazione allergica della pelle, formazione di vescicole sulla pelle, infiammazione cutanea;
- aumento della sensibilità della pelle alla luce solare;
- disturbi visivi transitori;
- altre alterazioni rilevate dalle analisi di laboratorio del sangue: aumento dei livelli di globuli bianchi detti eosinofili (ipereosinofilia), riduzione da moderata a grave di componenti del sangue detti piastrine (trombocitopenia) che può indurre sanguinamento sottocutaneo (porpora).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se osserva un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare AMGLIDIA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il flacone nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AMGLIDIA**

- Il principio attivo è glibenclamide. Ogni ml contiene 6 mg di glibenclamide.
- Gli altri componenti sono: gomma di xantano, idrossietilcellulosa, acido lattico, acqua depurata, sodio citrato e benzoato di sodio (E211) (vedere paragrafo 2 "AMGLIDIA contiene sodio e benzoato").

### **Descrizione dell'aspetto di AMGLIDIA e contenuto della confezione**

AMGLIDIA è una sospensione orale inodore di colore bianco.

Ogni scatola contiene:

- 1 flacone contenente 30 ml di sospensione orale;
- una siringa orale da 1 ml (piccola e sottile) o una siringa orale da 5 ml (spessa e lunga) a seconda della dose prescritta e dal volume da somministrare. La siringa è confezionata in una busta trasparente;
- un adattatore per siringa.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AMMTek  
55 rue de Turbigo  
75003 Parigi  
Francia

### **Produttore**

Colca MS  
1 Rue de la Chaudanne  
69290 Grézieu-la-Varenne  
Francia

Unither Développement Bordeaux  
ZA Tech-Espace, Avenue Toussaint-Catros  
33185 Le Haillan  
Francia

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 Avenue du midi  
63800 Cournon d'Auvergne  
Francia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### AMGLIDIA 0,6 mg/ml sospensione orale glibenclamide

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGLIDIA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di somministrare AMGLIDIA
3. Come somministrare AMGLIDIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGLIDIA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è AMGLIDIA e a cosa serve

AMGLIDIA contiene il principio attivo chiamato glibenclamide, appartenente a un gruppo di medicinali detti sulfoniluree, utilizzati per diminuire il livelli degli zuccheri nel sangue (glucosio nel sangue).

AMGLIDIA è utilizzato nei neonati, negli infanti e nei bambini per il trattamento del diabete alla nascita (noto come diabete mellito neonatale). Il diabete neonatale è una malattia a causa della quale il corpo del bambino non rilascia abbastanza insulina per controllare il livello degli zuccheri nel sangue; AMGLIDIA si usa solo nei pazienti che hanno ancora qualche capacità di produrre insulina. Le sulfoniluree come la glibenclamide si sono dimostrate efficaci nel caso di alcune mutazioni genetiche responsabili della genesi del diabete neonatale.

Essendo una sospensione orale da assumere per via orale, questo medicinale costituisce un trattamento più comodo per i neonati e i bambini rispetto alle iniezioni regolari di insulina.

Si rivolga al medico se il bambino non si sente meglio o se si sente peggio dopo alcuni giorni.

#### 2. Cosa deve sapere prima di somministrare AMGLIDIA

##### Non somministri AMGLIDIA

- se il bambino è allergico alla glibenclamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se il bambino soffre di chetoacidosi (livelli elevati nel sangue di sostanze acide dette chetoni);
- se il bambino soffre di porfiria (impossibilità di separare composti chimici detti porfirine);
- se il bambino è trattato con bosentan (per esempio un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi di circolazione del sangue);
- se il bambino è affetto da grave disfunzione renale;
- se il bambino è affetto da grave disfunzione epatica.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di somministrare AMGLIDIA al bambino.

I livelli degli zuccheri nel sangue del bambino possono ridursi eccessivamente (ipoglicemia) dopo l'assunzione di AMGLIDIA. Informi il medico se il bambino è pallido, se suda, ha un battito cardiaco irregolare o si sente disorientato, confuso o non reattivo.

Chieda al medico di stabilire la frequenza con cui occorre verificare la glicemia capillare.

G6PD è un enzima coinvolto nel metabolismo del glucosio. Se il bambino è affetto da G6PD-carenza, può sviluppare una grave anemia emolitica (diminuzione anomala dei globuli rossi) dopo avere assunto AMGLIDIA.

Informi il medico se sa che il bambino è affetto da G6PD-carenza e lo consulti se nota che il bambino è pallido rispetto al solito.

Informi il medico se il bambino soffre di disturbi renali o epatici.

### Bambini e adolescenti

AMGLIDIA deve essere usato nei neonati, nei lattanti e nei bambini. Gli adolescenti non hanno bisogno di questa formulazione di sospensione orale.

### Altri medicinali e AMGLIDIA

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Eventuali interazioni di AMGLIDIA con altri medicinali sono riportate nella tabella seguente:

<b>Medicinali</b>	<b>Potenziati effetti</b>
ACE-inibitori (utilizzati per il trattamento dell'ipertensione) (ad esempio captopril ed enalapril)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Acetazolamide (utilizzato per il trattamento del glaucoma)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Adrenalina (epinefrina) e altri agenti simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento di gravi reazioni allergiche, arresto cardiovascolare, asma)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Alcol (alcol presente in medicinali)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Steroidi anabolizzanti e ormoni sessuali maschili (ad esempio testosterone enantato) (utilizzati per il trattamento della carenza di testosterone)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Barbiturici (ad esempio fenobarbital utilizzato per il trattamento dell'epilessia)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Beta-bloccanti (ad esempio propranololo per ridurre l'ipertensione, controllare il battito cardiaco irregolare o accelerato, aiutare a prevenire un ulteriore attacco di cuore)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma Possono mascherare la presenza di livelli bassi degli zuccheri nel sangue
Biguanidi (ad esempio metformina) utilizzati per il trattamento del diabete mellito	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi

Bosentan per trattare l'ipertensione nei vasi sanguigni tra il cuore e i polmoni	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma (vedere paragrafo 2 "Non somministri AMGLIDIA")
--	---

<b>Medicinali</b>	<b>Potenziati effetti</b>
Calcioantagonisti (ad esempio nifedipina per il trattamento dell'ipertensione)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Cloramfenicolo (in caso di assunzione per via orale), antibiotico per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Ciclosporina (utilizzata per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato)	Aumento della tossicità della ciclosporina
Cimetidina utilizzata per alleviare i sintomi dell'ulcera gastrica e duodenale, della malattia da reflusso esofageo e della sindrome di Zollinger-Ellison	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Claritomicina, antibiotico per il trattamento di alcune infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Clonidina per il trattamento dell'ipertensione arteriosa	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Colesevelam per abbassare il livello di colesterolo	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Corticosteroidi (ad esempio prednisone e prednisolone) utilizzati in diverse indicazioni come infiammazioni e asma	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Derivati cumarinici (ad esempio dicumarolo, acenocumarolo) per ridurre la capacità di coagulazione del sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Somministrazione di un dosaggio errato di derivati cumarinici
Ciclofosfamidi per il trattamento di diversi tipi di tumore	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Diazossido per l'ipoglicemia	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Disopiramide per battiti cardiaci irregolari	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Diuretici (ad esempio furosemide, idroclorotiazide) per il trattamento dell'ipertensione arteriosa	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Fibrati (ad esempio bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil per ridurre il livello di grassi)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Fluoxetina per trattare la depressione e disturbi d'ansia	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Glucagone per la glicemia elevata	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Guanetidina per ridurre l'ipertensione	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma
Antagonisti del recettore H2 utilizzati per ridurre l'acidità gastrica (ad esempio ranitidina) per alleviare i sintomi dell'ulcera gastrica e duodenale, della malattia da reflusso esofageo e della	Controllo inadeguato dei livelli di glucosio nel plasma

sindrome di Zollinger-Ellison	
Eparina per ridurre la capacità di coagulazione del sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Ifosfamide per il trattamento di diversi tipi di tumore	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Insulina utilizzata per ridurre i livelli degli zuccheri nel sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi



<b>Medicinali Potenziali effetti</b>	
Isoniazide per il trattamento della tubercolosi	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Alte dosi di lassativi (ad esempio macrogol)	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
MAO-inibitori (ad esempio iproniazide) per il trattamento della depressione	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Miconazolo per il trattamento delle infezioni fungine	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Acido nicotinico (in dosi elevate) per ridurre i livelli elevati di colesterolo e trigliceridi (sostanze simili ai grassi) nel sangue	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Estrogeni (ad esempio 17-beta estradiolo) per il trattamento ormonale	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Altri antidiabetici orali (ad esempio metformina) per ridurre i livelli di glucosio nel sangue	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Pentossifillina per migliorare il flusso sanguigno periferico	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Derivati fenotiazinici (ad esempio clorpromazina) per il trattamento della schizofrenia e di altre psicosi	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Fenitoina per trattare l'epilessia	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Probenecid per il trattamento della gotta e dell'artrite gottosa	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Progestinici (ad esempio desogestrel, didrogesterone) per il trattamento ormonale	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Antibiotici chinolonici (ad esempio acido nalidixico e ciprofloxacina) per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Rifampicina per il trattamento della infezioni, ivi compresa la tubercolosi	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Sulfametossazolo con trimetoprim (cotrimossazolo) per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Ormoni tiroidei (ad esempio L-tiroxina) per il trattamento ormonale	Aumento dei livelli degli zuccheri nel sangue
Salicilati (ad esempio acido aminosalicilico, para-aminosalicilico per la tubercolosi)	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi
Tetracicline (ad esempio doxiciclina e minociclina) per il trattamento delle infezioni	Livelli degli zuccheri nel sangue troppo bassi

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### **AMGLIDIA con alcol**

Sia l'assunzione acuta sia quella cronica di alcol possono attenuare l'effetto ipoglicemico di glibenclamide o potenziarlo pericolosamente ritardandone l'inattivazione metabolica. Dopo l'assunzione concomitante di alcol e glibenclamide si sono verificati, tra l'altro, nausea, vomito, rossore, capogiri, mal di testa, fastidio al torace e all'addome e sintomi generali simili al mal di testa. L'uso concomitante di alcol e glibenclamide deve essere evitato.

### **Gravidanza e allattamento**

Questo medicinale può essere utilizzato solo per il trattamento del diabete neonatale nei neonati, negli infanti e nei bambini.

Questo medicinale non è destinato ad essere usato nelle donne in stato di gravidanza. Le pazienti che pianificano una gravidanza devono avvisare il medico e si raccomanda loro di cambiare trattamento passando all'insulina.

L'allattamento sembra essere compatibile, ma si consiglia come misura precauzionale il monitoraggio del livello di zuccheri nel sangue degli infanti totalmente allattati al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Glibenclamide può aumentare il rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue e alterare pertanto moderatamente la capacità di guidare, partecipare altrimenti al traffico stradale o utilizzare macchinari.

### **AMGLIDIA contiene sodio e sale benzoato**

Questo medicinale contiene 2,80 mg di sodio per ogni ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Questo medicinale contiene 5 mg di sale benzoato in ciascun ml di sospensione orale. Il sale benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

## **3. Come somministrare AMGLIDIA**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Posologia**

La terapia a base di glibenclamide deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da diabete ad insorgenza molto precoce.

La dose di AMGLIDIA dipende dal peso corporeo del bambino e verrà calcolata dal medico come quantità (volume) in ml di sospensione orale da misurare con siringa orale (da 1 ml o da 5 ml) fornita in dotazione con il medicinale. Il medico prescriverà la confezione specifica e il dosaggio, compresa la siringa particolare da utilizzare. Non usi una siringa diversa per somministrare AMGLIDIA.

Importante: non stabilisca autonomamente le dosi di AMGLIDIA o di insulina, a meno che ciò non le sia stato specificamente indicato dal medico del bambino.

Si assicuri di usare il dosaggio del medicinale e la siringa orale appropriata prescritti dal medico per evitare la somministrazione accidentale di quantità troppo elevate o troppo basse,

La dose iniziale di AMGLIDIA è di 0,2 mg di glibenclamide per chilogrammo (kg) di peso corporeo al giorno, suddivisa in due dosi da 0,1 mg/kg. Di norma, con l'aumentare della dose è possibile ridurre e poi sospendere la somministrazione di insulina che il paziente sta già ricevendo.

All'occorrenza si possono somministrare dosi di AMGLIDIA più elevate, in un numero massimo di quattro somministrazioni al giorno in base al monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, secondo le raccomandazioni sulla titolazione fornite dal medico richiedente.

In caso di vomito lieve, il medico prescriverà un medicinale antivomito e il trattamento con AMGLIDIA potrà proseguire.

Come viene generalmente raccomandato in tali situazioni, se il vomito si verifica meno di 30 minuti dopo la somministrazione di AMGLIDIA, è possibile somministrare una nuova dose. Se il vomito si verifica più di 30 minuti dopo la somministrazione di AMGLIDIA, non si deve somministrare una nuova dose. In tali casi, chiedi sempre consiglio al medico del bambino.

In caso di vomito grave, il medico deve monitorare attentamente la presenza di chetonemia e chetonuria. Il medico può riprendere la terapia a base di insulina se si riscontra che la chetonemia e la chetonuria sono responsabili dell'insorgenza di vomito grave. In caso di impossibilità di assumere cibi o bevande, il bambino deve essere portato al pronto soccorso per essere sottoposto a una perfusione di insulina e glucosio finché il vomito non si blocca.

### **Modo di somministrazione**

Somministrare sempre il medicinale prima del pasto. Il medicinale deve essere somministrato negli stessi orari ogni giorno.

In caso di allattamento, si raccomanda di somministrare la sospensione 15 minuti prima dell'allattamento.

Questo medicinale è una sospensione orale pronta per l'uso da somministrare con una siringa orale graduata. Utilizzare solo la siringa orale inclusa nella scatola. La siringa da 1 ml è piccola e sottile e graduata in divisioni di 0,05 ml. La siringa da 5 ml è spessa e lunga e graduata in divisioni di 0,1 ml.

### Istruzioni per l'uso

La dose si misura estraendo il pistone della siringa fino alla tacca corrispondente alla dose che il medico ha prescritto per il bambino. La dose in ml per somministrazione e il numero di somministrazioni al giorno devono seguire scrupolosamente la prescrizione medica.

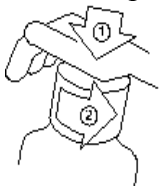
Quando il bambino è sveglio, metterlo in posizione semiseduta nell'incavo del braccio e con la testa poggiata sul braccio stesso.

Introdurre la punta della siringa per circa 1 cm siringa all'interno della bocca del bambino e posizionarla contro l'interno della guancia;  
far succhiare il bambino. Se il bambino non succhia, premere lentamente il pistone della siringa in modo da far entrare la sospensione nella sua bocca.

Non distendere il bambino subito dopo la somministrazione. Si raccomanda di aspettare che il bambino abbia ingerito il medicinale prima di rimetterlo in posizione sdraiata.

### *Per il primo utilizzo*

5. Aprire il flacone svitando e premendo contemporaneamente verso il basso la chiusura a prova di bambino.

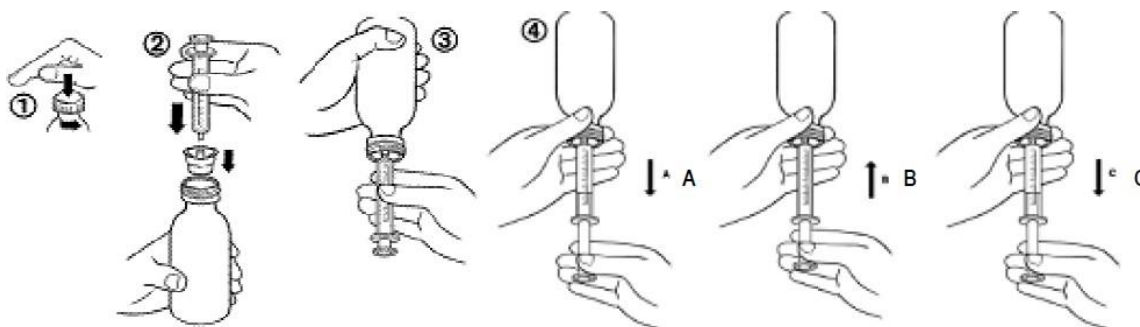


6. Inserire l'adattatore saldamente nel flacone tenendo il flacone in posizione verticale.
7. Riposizionare il tappo a vite sul flacone con l'adattatore.
8. Riavvitare il tappo a vite per spingere bene l'adattatore nel flacone.

### *Per ogni somministrazione*

10. Non occorre agitare il flacone prima dell'uso. Il medicinale è una sospensione orale pronta per l'uso da somministrare mediante una siringa graduata specifica.
11. Aprire il flacone svitando e premendo contemporaneamente verso il basso la chiusura a prova di bambino (figura 1).
12. Tenendo il flacone in posizione verticale, inserire saldamente la siringa nell'adattatore fornito in dotazione (figura 2).
13. Capovolgere il flacone con la siringa inserita (figura 3).
14. Estrarre il pistone per ottenere il volume desiderato (figura 4A). Premere successivamente il pistone per rimuovere più bolle d'aria possibile dalla siringa (figura 4B). Infine, estrarre il pistone fino alla tacca corrispondente alla dose prescritta in ml (figura 4C).  
*Nota: se entra aria nella siringa, svuotare la siringa nel flacone e iniziare di nuovo la procedura.*
15. Capovolgere il flacone in posizione verticale con la siringa inserita.
16. Rimuovere la siringa dall'adattatore. Inserire la siringa nella bocca del bambino e spingere il pistone per somministrare lentamente la medicina all'interno della bocca.
17. Chiudere il flacone avvitando bene il tappo a vite in cima all'adattatore.

Il flacone deve essere chiuso dopo ciascun utilizzo e conservato per un **massimo di 30 giorni**.  
18. La siringa deve essere sciacquata accuratamente con acqua, asciugata dopo ciascun utilizzo e riposta nella scatola del medicinale. La siringa orale nella scatola deve essere usata solo con questo medicinale.



#### **Se somministra al bambino più AMGLIDIA di quanto deve**

Consulti immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista ospedaliero.

Esiste il rischio di ipoglicemia. Deve verificare il valore di glicemia capillare del bambino e seguire le istruzioni descritte nel paragrafo 4.

#### **Se dimentica di somministrare AMGLIDIA**

Se dimentica di somministrare AMGLIDIA, esiste il rischio di alti livelli degli zuccheri nel sangue.

Deve verificare il livello degli zuccheri nel sangue del bambino (glicemia capillare) e somministrare AMGLIDIA non appena si accorge di essersene dimenticato. Se il valore di glicemia capillare eccede i 3 g/l (o 300 mg/dl o 16,5 mmol/l), verificare la presenza di chetonuria con uno stick al dito o uno stick urinario, in base alle raccomandazioni del medico. Se si riscontra la presenza di chetonuria, deve iniettare l'insulina immediatamente secondo la procedura definita in precedenza con il medico e contattare quest'ultimo o il suo team per richiedere assistenza.

Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe la somministrazione di AMGLIDIA**

Esiste il rischio di alti livelli degli zuccheri nel sangue.

Deve verificare il livello degli zuccheri presenti nel sangue del bambino (glicemia capillare). I sintomi del diabete possono ripresentarsi e causare un grave disturbo del metabolismo corporeo, con livelli elevati di chetoni nel sangue (chetoacidosi), disidratazione e disturbo dell'equilibrio degli acidi nel corpo. Pertanto non deve mai interrompere la somministrazione senza aver prima consultato il medico del bambino. Si rivolga al medico.

Le sarà richiesto di restituire la sospensione orale residua di AMGLIDIA al medico in occasione di ogni consulto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati gravi**

**Livelli eccessivamente bassi degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia)** (molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10)

Se prende AMGLIDIA, rischia di ridurre eccessivamente il livello degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia). I sintomi di un livello eccessivamente basso di zucchero nel sangue possono comprendere:

- tremore, sudorazione, forte sensazione di ansia o confusione, accelerazione del battito cardiaco;
- fame eccessiva, mal di testa.

Se il bambino comincia a diventare pallido, suda, ha un battito cardiaco irregolare o si sente disorientato, confuso o non reattivo, questi sintomi possono indicare un livello eccessivamente basso degli zuccheri nel sangue; deve innanzitutto risolvere la situazione come spiegato di seguito e poi parlare con il medico del bambino per adeguare la dose di AMGLIDIA.

Il rischio di bassi livelli degli zuccheri nel sangue aumenta se il medicinale non viene assunto dopo il pasto, se viene assunto con alcol o è combinato con determinati farmaci. Per gestire livelli di zuccheri molto bassi si deve assumere zucchero per via orale, seguito da uno snack o da un pasto. In caso di ipoglicemia grave al punto da determinare perdita di coscienza, occorre chiamare i servizi di emergenza ed effettuare un'iniezione endovenosa di glucosio. Dopo un episodio ipoglicemico di questa gravità, il bambino e la famiglia devono consultare il medico per verificare l'adeguatezza della dose della sospensione di glibenclamide.

### **Reazioni allergiche**

Questo medicinale può causare reazioni allergiche che possono risultare gravi in casi isolati, tra cui difficoltà di respirazione, bassa pressione del sangue e shock. Se il bambino presenta uno di questi sintomi, recarsi immediatamente al pronto soccorso più vicino.

**Disturbi gastrointestinali** (molto comuni: possono riguardare più di 1 persona su 10):

- diarrea;
- dolore all'addome (pancia);
- vomito;
- mal di stomaco (dispepsia).

**Problemi ai denti** (comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- decolorazione dei denti.

**Risultati anormali degli esami del sangue** (molto comuni: possono riguardare più di 1 persona su 10)

Le analisi di laboratorio del sangue mostrano alterazioni nelle cellule ematiche (riduzione dei globuli bianchi: leucopenia) ed effetti sulla funzionalità epatica (aumento rapido di enzimi detti transaminasi).

### **Altri effetti indesiderati:**

Informi il medico o il farmacista se osserva uno dei seguenti effetti indesiderati:

- eruzione cutanea: prurito, orticaria, reazione allergica della pelle, formazione di vescicole sulla pelle, infiammazione cutanea;
- aumento della sensibilità della pelle alla luce solare;
- disturbi visivi transitori;
- altre alterazioni rilevate dalle analisi di laboratorio del sangue: aumento dei livelli di globuli bianchi detti eosinofili (ipereosinofilia), riduzione da moderata a grave di componenti del sangue detti piastrine (trombocitopenia) che può indurre sanguinamento sottocutaneo (porpora).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se osserva un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare AMGLIDIA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il flacone nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AMGLIDIA**

- Il principio attivo è glibenclamide. Ogni ml contiene 0,6 mg di glibenclamide.
- Gli altri componenti sono: gomma di xantano, idrossietilcellulosa, acido lattico, acqua depurata, sodio citrato e benzoato di sodio (E211) (vedere paragrafo 2 "AMGLIDIA contiene sodio e benzoato").

### **Descrizione dell'aspetto di AMGLIDIA e contenuto della confezione**

AMGLIDIA è una sospensione orale inodore di colore bianco.

Ogni scatola contiene:

- 1 flacone contenente 30 ml di sospensione orale;
- una siringa orale da 1 ml (piccola e sottile) o una siringa orale da 5 ml (spessa e lunga) a seconda della dose prescritta e dal volume da somministrare. La siringa è confezionata in una busta trasparente;
- un adattatore per siringa.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AMMTek  
55 rue de Turbigo  
75003 Parigi  
Francia

### **Produttore**

Colca MS  
1 Rue de la Chaudanne  
69290 Grézieu-la-Varenne  
Francia

Unither Développement Bordeaux  
ZA Tech-Espace, Avenue Toussaint-Catros  
33185 Le Haillan  
Francia

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 Avenue du midi  
63800 Cournon d'Auvergne  
Francia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.