

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Glimepiride Sandoz 2 mg comprimés
Glimepiride Sandoz 3 mg comprimés
Glimepiride Sandoz 4 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glimepiride Sandoz 2 mg : chaque comprimé contient 2 mg de glimépiride
Glimepiride Sandoz 3 mg : chaque comprimé contient 3 mg de glimépiride
Glimepiride Sandoz 4 mg : chaque comprimé contient 4 mg de glimépiride

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 135,1 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé à 2 mg :

Comprimé plat, allongé, de couleur verte, légèrement moucheté, à bords obliques, pourvu d'une barre de cassure des deux côtés et 'G2' imprimé en relief sur un côté.

Comprimé à 3 mg :

Comprimé plat, allongé, de couleur jaune clair, légèrement moucheté, à bords obliques, pourvu d'une barre de cassure des deux côtés et 'G3' imprimé en relief sur un côté.

Comprimé à 4 mg :

Comprimé plat, allongé, de couleur bleue, légèrement moucheté, à bords obliques, pourvu d'une barre de cassure des deux côtés et 'G4' imprimé en relief sur un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales. Si des comprimés moins dosés existent, il faut utiliser ceux-ci.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le glimépiride est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, lorsqu'un régime, de l'exercice physique et un amaigrissement seuls ne sont pas efficaces.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour utilisation orale.

La base d'un traitement fructueux du diabète est un bon régime, de l'exercice physique régulier et des contrôles sanguins et urinaires de routine. Les comprimés ou l'insuline ne peuvent compenser si le patient ne respecte pas le régime conseillé.

La posologie est déterminée à l'aide des dosages de glucose sanguin et urinaire.

La dose initiale est de 1 mg de glimépiride par jour. Si cette posologie permet un bon contrôle, elle doit être utilisée en traitement d'entretien.

Des comprimés à dosages adaptés existent pour les différentes posologies.

En cas de contrôle insuffisant, la posologie doit être adaptée par paliers, à l'aide d'un contrôle glycémique, à intervalles d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier, jusqu'à atteindre 2, 3 à 4 mg de glimépiride par jour.

Une posologie supérieure à 4 mg de glimépiride par jour ne donnera qu'exceptionnellement de meilleurs résultats. La dose maximale recommandée s'élève à 6 mg de glimépiride par jour.

Chez les patients encore insuffisamment contrôlés avec une dose maximale de metformine, on peut instaurer un traitement concomitant par glimépiride.

Tandis que la dose de metformine est maintenue, on commence le traitement par glimépiride avec une faible dose et ensuite, en fonction du contrôle métabolique souhaité, on l'augmente jusqu'à la dose quotidienne maximale. Le traitement combiné doit être instauré sous surveillance médicale stricte.

Chez les patients encore insuffisamment contrôlés avec une dose quotidienne maximale de glimépiride, on peut instaurer, si nécessaire, un traitement concomitant par insuline. Tandis que la dose de glimépiride est maintenue, on commence le traitement par insuline avec une faible dose, qu'on augmente ensuite en fonction du contrôle métabolique souhaité. Le traitement combiné doit être instauré sous surveillance médicale stricte.

Normalement, une dose quotidienne unique de glimépiride suffit. Il est recommandé de prendre cette dose peu avant ou pendant un solide petit déjeuner ou – en l'absence de petit déjeuner – peu avant ou pendant le premier repas principal.

On ne peut corriger une dose oubliée en augmentant la dose suivante.

Si un patient présente une réaction hypoglycémique sous glimépiride 1 mg par jour, cela signifie qu'il peut être contrôlé au moyen d'un régime uniquement.

Au cours du traitement, les besoins en glimépiride peuvent diminuer, suite à une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Pour prévenir à temps les hypoglycémies, il faut envisager une réduction de la dose ou une interruption du traitement.

En cas de modification pondérale ou de changement du mode de vie du patient, ou d'autres facteurs augmentant le risque d'hypo- ou d'hyperglycémies, il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose.

Passage d'autres hypoglycémifiants oraux au glimépiride

De manière générale, il est possible de passer d'autres hypoglycémifiants oraux au glimépiride. Lors du passage au glimépiride, il faut tenir compte de la puissance et de la demi-vie du médicament précédent.

Parfois, en particulier pour les antidiabétiques ayant une longue demi-vie (p.ex. chlorpropamide), une période de "wash-out" de quelques jours est recommandée afin de réduire au maximum le risque de réactions hypoglycémiques consécutives à l'effet additif.

La dose initiale recommandée est de 1 mg de glimépiride par jour. En fonction de la réponse, la posologie du glimépiride peut être augmentée progressivement, comme indiqué ci-dessus.

Passage de l'insuline au glimépiride :

Dans des cas exceptionnels, un passage au glimépiride peut être indiqué chez les diabétiques de type 2 traités par insuline.

La transition doit se faire sous surveillance médicale stricte.

Populations particulières

Patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique

Voir paragraphe 4.3.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation du glimépiride chez les patients de moins de 8 ans. Chez les enfants âgés entre 8 et 17 ans, les données sur l'utilisation du glimépiride en monothérapie sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les données disponibles sur l'innocuité et l'efficacité du glimépiride sont insuffisantes au sein de la population pédiatrique ; son utilisation est par conséquent non recommandée.

Mode d'administration

Avaler les comprimés sans mâcher avec un peu de liquide

4.3 Contre-indications

Le glimépiride est contre-indiqué chez les patients présentant les pathologies suivantes :

- une hypersensibilité au glimépiride, à d'autres sulfonyles ou sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- diabète de type I,
- un coma diabétique,
- une acidocétose,
- affections rénales ou hépatiques sévères. En cas d'affections rénales ou hépatiques sévères, il sera nécessaire de passer à l'insuline.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le glimépiride doit être pris peu avant ou pendant un repas.

En cas de repas irréguliers ou lorsqu'on saute un repas, le traitement par glimépiride peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles de l'hypoglycémie sont les suivants: céphalées, faim impérieuse, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, troubles de concentration, diminution de la vigilance et du temps de réaction, dépression, confusion, troubles de l'élocution et de la vision, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensitifs, vertiges, sentiment d'abandon, perte d'autocontrôle, délire, convulsions, somnolence et perte de conscience allant jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

En outre, des symptômes de contre-régulation adrénérurgique peuvent survenir : sudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et troubles du rythme cardiaque.

Le tableau clinique de l'hypoglycémie sévère peut ressembler à celui d'une thrombose cérébrale. Les symptômes peuvent presque toujours être contrôlés immédiatement par la prise d'hydrates de carbone (sucre).

Les édulcorants n'ont aucun effet.

On sait, par l'expérience acquise avec d'autres sulfonylurées, que l'hypoglycémie peut récidiver, malgré la prise de contre-mesures initialement efficaces.

Une hypoglycémie sévère ou prolongée, temporairement sous contrôle par la quantité de sucre habituelle, nécessite un traitement médical immédiat et parfois, une hospitalisation.

Les facteurs qui favorisent l'hypoglycémie sont :

- le refus ou (plus habituellement chez les personnes âgées) l'impossibilité du patient de collaborer,
- la dénutrition, des repas irréguliers, sautés ou des périodes de jeûne,
- des modifications du régime,
- un déséquilibre entre les efforts physiques effectués et la quantité d'hydrates de carbone prise,
- la consommation d'alcool, en particulier si elle est associée à l'omission d'un ou de plusieurs repas,
- des troubles de la fonction rénale,
- des troubles sévères de la fonction hépatique,
- un surdosage de glimépiride,
- certaines affections non compensées du système endocrinien, qui influencent le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple certaines affections de la thyroïde et du lobe antérieur de l'hypophyse, ou une insuffisance corticosurrénale).
- l'administration simultanée de certains autres médicaments (voir paragraphe 4.5).

Le traitement par glimépiride nécessite un contrôle régulier des taux de glucose sanguin et urinaire. En outre, le dosage du taux d'hémoglobine glycosylée est recommandé.

Au cours du traitement par glimépiride, un contrôle régulier de la fonction hépatique et de la formule sanguine (en particulier des leucocytes et des thrombocytes) est recommandé.

Dans les situations de stress (par exemple les accidents, les interventions chirurgicales aiguës, les infections fébriles, etc.), un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

On n'a pas d'expérience concernant l'utilisation de glimépiride chez des patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique ou chez les patients dialysés. Chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction rénale ou hépatique, le passage à l'insuline est indiqué.

Le recours à un traitement à base de sulfonylurées chez les patients présentant un déficit en G6PD peut entraîner le développement d'une anémie hémolytique. Le glimépiride appartenant à la classe des sulfonylurées, il conviendra de prendre des précautions particulières lorsqu'il est utilisé chez des patients présentant un déficit en G6PD, et de prendre en considération un traitement qui ne soit pas à base de sulfonylurées.

Glimepiride Sandoz contient du lactose et du sodium.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée de glimépiride avec certains autres médicaments peut entraîner une augmentation et une diminution non souhaitée de l'effet hypoglycémiant du glimépiride. Pour cette raison, la prise

de tout autre médicament ne doit se faire qu'avec l'accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Le glimépiride est métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Son métabolisme est connu pour être modifié par l'administration concomitante d'inducteurs du CYP2C9 (par exemple la rifampicine) ou d'inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple le fluconazole).

Les résultats d'une étude d'interaction *in vivo* rapportée dans la littérature, montrent que l'AUC du glimépiride est multipliée par 2 lors de l'administration concomitante de fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.

Sur la base de l'expérience acquise avec le glimépiride et avec d'autres sulfamides hypoglycémiantes les interactions suivantes doivent être mentionnées.

Une potentialisation de l'effet hypoglycémiant et, donc, une hypoglycémie peuvent survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :

- phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone,
- insuline et antidiabétiques oraux, comme le metformine,
- salicylates et acide para-amino-salicylique,
- stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles,
- chloramphénicol, certains sulfamides à longue durée d'action, tétracyclines, quinolones et clarithromycine,
- anticoagulants coumariniques,
- fenfluramine,
- disopyramide,
- fibrates,
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- fluoxétine, IMAO,
- allopurinol, probénécid, sulfapyrazone,
- sympatholytiques,
- cyclophosphamide, trophosphamide et iphosphamide,
- miconazole, fluconazole,
- pentoxyfylline (à forte dose par voie parentérale),
- tritoqualine.

Une diminution de l'effet hypoglycémiant et, donc, une hyperglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :

- œstrogènes et progestatifs,
- salidiurétiques et diurétiques thiazidiques,
- thyromimétiques, glucocorticoïdes,
- dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine,
- adrénaline et sympathicomimétiques,
- acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique,
- laxatifs (usage à long terme),
- phénytoïne, diazoxide,
- glucagon, barbituriques et rifampicine,
- acétazolamide.

Anti-H₂, bêta-bloquants, clonidine et réserpine peuvent conduire à une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant.

Sous l'effet de médicaments sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de contre régulation adrénergique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être atténués, voire absents.

La prise d'alcool peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.

Le colésévélam se lie au glimépiride et diminue l'absorption du glimépiride dans le tube digestif. Aucune interaction n'a été observée lorsque le glimépiride a été administré au moins 4 heures avant le colésévélam. Par conséquent, le glimépiride doit être administré au moins 4 heures avant le colésévélam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés au diabète

Des glycémies anormales pendant la grossesse sont associées à une incidence accrue d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale. Dès lors, les glycémies doivent être suivies de près pendant la grossesse, afin de prévenir le risque tératogène. Dans ces circonstances, la prise d'insuline s'impose. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Risques liés au glimépiride

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de glimépiride chez les femmes enceintes. Des études sur animaux ont montré une toxicité sur la reproduction, probablement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride (voir paragraphe 5.3).

Par conséquent, le glimépiride ne peut être utilisé pendant la grossesse.

Si la patiente envisage une grossesse ou s'avère être enceinte, et qu'elle est traitée par glimépiride, il faut passer à l'insuline le plus vite possible.

Allaitement

On ignore si le glimépiride est excrété dans le lait maternel humain. Chez la rate, le glimépiride est excrété dans le lait. Étant donné que d'autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel humain, et en raison du risque d'hypoglycémies chez les nouveau-nés, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par glimépiride.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'influence du glimépiride sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a pas été étudiée.

Le pouvoir de concentration et de réaction du patient peut être perturbé par les hypo- ou hyperglycémies, ou par les troubles visuels, par exemple. Ceci peut impliquer un risque dans les situations où ces facultés sont particulièrement importantes (p.ex. la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être avisés de prendre des mesures afin de prévenir les hypoglycémies pendant la conduite de véhicules. Ceci est surtout important chez les patients qui ont trop peu – voire pas du tout - conscience des signes d'alerte de l'hypoglycémie ou qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Dans ce cas, il faut se demander s'il est judicieux de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, observés dans le cadre d'essais cliniques, sont basés sur l'expérience acquise lors de l'utilisation du glimépiride et d'autres sulfonylurées. Ils ont été énumérés par classe de systèmes d'organes et en fonction de leur fréquence d'apparition :

Très fréquent ($> 1/10$),

Fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$),

Peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$),

Rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rares : thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopénie, agranulocytose, érythrocytopenie, anémie hémolytique et pancytopenie qui sont en général réversibles après l'arrêt du médicament.

Fréquence indéterminée : thrombocytopenie sévère avec nombre de plaquettes inférieur à $10\ 000/\mu\text{l}$ et purpura thrombocytopenique.

Affections du système immunitaire

Très rares : vasculite leucocytoclasique, réactions d'hypersensibilité d'intensité légère pouvant évoluer vers des réactions graves avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

Fréquence indéterminée : une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfonamides et leurs dérivés est possible.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rares : hypoglycémie.

En général, ces réactions hypoglycémiques, qui peuvent être sévères, surviennent immédiatement ; elles ne sont pas toujours faciles à corriger. Comme avec tous les traitements hypoglycémisants, l'apparition de telles réactions dépend de facteurs individuels, comme les habitudes alimentaires et la posologie (voir plus loin, paragraphe 4.4).

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : des troubles visuels passagers peuvent survenir, notamment en début de traitement, en raison de modifications glycémiques.

Affections gastro-intestinales

Rares : dysgueusie.

Très rares : nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale, inconfort abdominal et douleurs abdominales, qui conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires

Très rares : altération de la fonction hépatique (ex. : avec cholestase et ictère), hépatite et insuffisance hépatique.

Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rares : alopecie.

Fréquence indéterminée : des réactions cutanées d'hypersensibilité peuvent se développer (ex. : prurit, éruption, urticaire et photosensibilité).

Investigations

Rares : gain pondéral.

Très rares : diminution du sodium sérique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Après la prise d'une surdose, une hypoglycémie peut survenir, qui peut durer 12 à 72 heures et qui peut récidiver après une récupération initiale. Les symptômes peuvent être retardés jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, l'observation en milieu hospitalier est recommandée. Des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques peuvent survenir. En général, l'hypoglycémie s'accompagne de symptômes neurologiques comme de l'agitation, des tremblements, des troubles visuels, des problèmes de coordination, de la somnolence, un coma et des convulsions.

Un surdosage aigu et un traitement prolongé avec une dose trop élevée de glimépiride peuvent entraîner une hypoglycémie grave mettant la vie en danger.

Prise en charge

Si un surdosage de Glimépiride Sandoz est diagnostiqué, un médecin doit être immédiatement informé. Le patient doit immédiatement prendre du sucre, si possible, sous forme de glucose, à moins qu'un médecin n'ait déjà pris en charge le traitement du surdosage. Une surveillance attentive est essentielle jusqu'à ce que le médecin soit convaincu que le patient est hors de danger. Il faut se rappeler que l'hypoglycémie peut revenir après une récupération initiale. En cas d'hypoglycémie légère, le traitement consiste initialement en une administration orale de glucose. Une hypoglycémie sévère nécessite un traitement immédiat.

Un surdosage important de Glimépiride Sandoz et des réactions graves avec des symptômes tels qu'une perte de conscience ou d'autres troubles neurologiques graves constituent des urgences médicales et nécessitent un traitement immédiat. Une hospitalisation en unité de soins intensifs est indiquée.

En cas d'ingestion de grandes quantités de Glimépiride Sandoz, un lavage gastrique est recommandé dans l'heure suit l'ingestion, suivi de l'administration de charbon activé, de sulfate de sodium et d'octréotide. Il faut commencer à administrer du glucose le plus rapidement possible, si nécessaire par injection d'un bolus intraveineux de 50 ml ou d'une solution à 50 %, suivie d'une perfusion d'une solution à 10 %, tout en contrôlant strictement la glycémie pendant au moins 24 heures. Alternativement, chez l'adulte, l'administration de glucagon peut être envisagée. Le traitement ultérieur doit être symptomatique.

Dans les cas graves et prolongés, l'hypoglycémie, ou le risque de rechute en hypoglycémie, peut persister pendant plusieurs jours.

Population pédiatrique

C'est surtout lors du traitement d'une hypoglycémie résultant de la prise accidentelle de glimépiride par des nourrissons ou de jeunes enfants que la dose de glucose administrée doit être étroitement contrôlée, afin d'éviter une hyperglycémie dangereuse. La glycémie doit être étroitement contrôlée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Hypoglycémiant, à l'exclusion des insulines : Sulfonylurées
code ATC : A10B B12

Le glimépiride est une substance hypoglycémiant active par voie orale appartenant à la classe des sulfamides hypoglycémiant. Il est utilisé dans le diabète non insulino-dépendant.

Mécanisme d'action

Le glimépiride agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

Comme les autres sulfamides hypoglycémiant, cet effet repose sur une augmentation de la réponse de ces cellules bêta pancréatiques au stimulus physiologique dû au glucose. De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfamides hypoglycémiant, semble exercer d'importants effets extrapancréatiques.

Sécrétion d'insuline

Les sulfamides hypoglycémiant régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la cellule bêta et entraîne, par ouverture des canaux calciques, une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule.

Ceci stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se lie avec un renouvellement rapide à une protéine membranaire de la cellule bêta, qui est associée à un canal potassique dépendant de l'ATP, différente du site de liaison habituel des autres sulfamides hypoglycémiant.

Effets extrapancréatiques

Les effets extrapancréatiques sont une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation de glucose au départ du sang, dans les muscles et le tissu adipeux périphériques se fait via des protéines de transport spéciales situées dans la membrane cellulaire. Le transport du glucose dans ces tissus est l'étape qui limite la vitesse de consommation du glucose. Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs du glucose dans les membranes plasmiques des cellules adipeuses et musculaires stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosylphosphatidylinositol ; cette augmentation pourrait être en rapport avec la lipogenèse et la glycogénogenèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées.

Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en augmentant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui, à son tour, inhibe la néoglucogenèse.

En général

Chez les personnes en bonne santé, la dose orale efficace minimale est d'environ 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La diminution de l'insulinosécrétion en réponse à l'effort persiste sous glimépiride.

L'effet est similaire, que le médicament soit administré juste avant le repas ou 30 minutes avant celui-ci. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nyctémère.

Bien que le métabolite hydroxy du glimépiride ait provoqué une diminution légère, mais significative du glucose sérique chez les personnes en bonne santé, il ne représente qu'une part mineure de l'effet total du médicament.

Association thérapeutique avec la metformine

Dans une étude impliquant des patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale de metformine, on a démontré que le contrôle métabolique avec un traitement concomitant par glimépiride était meilleur que le contrôle obtenu par metformine en monothérapie.

Association thérapeutique avec l'insuline

Les données sur l'association thérapeutique avec l'insuline sont limitées. Chez des patients insuffisamment contrôlés malgré une posologie maximale de glimépiride, on peut instaurer une insulinothérapie concomitante. Dans deux études, le traitement combiné a permis d'obtenir une amélioration du contrôle métabolique comparable. Toutefois, pour le traitement combiné, il fallait administrer une dose moyenne d'insuline moindre.

Populations particulières

Population pédiatrique

Un essai clinique contrôlé contre médicament de référence (glimépiride jusqu'à 8 mg par jour ou metformine jusqu'à 2 000 mg par jour), d'une durée de 24 semaines, a été réalisé auprès de 285 enfants (entre 8 et 17 ans) diabétiques de type 2.

Le glimépiride et la metformine ont tous deux montré une diminution importante de l'hémoglobine glyquée par rapport aux valeurs observées en conditions basales (glimépiride -0,95 (erreur type 0,41) ; metformine -1,39 (erreur type 0,40)). Toutefois, le glimépiride n'a pas atteint les critères de non-infériorité par rapport à la metformine en ce qui concerne la variation moyenne de l'HbA1c relativement aux valeurs observées en conditions basales. La différence entre les traitements était de 0,44 % en faveur de la metformine. La limite supérieure (1,05) de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence n'était pas inférieure à la marge de non-infériorité de 0,3 %.

Suite au traitement par glimépiride, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez les enfants, par rapport aux problèmes observés chez les adultes diabétiques de type 2. Aucune donnée sur l'efficacité et l'innocuité du médicament sur le long terme n'est disponible au sein de la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le glimépiride est entièrement (100%) absorbé par le tractus gastro-intestinal. La prise de nourriture n'a aucune influence significative sur l'absorption, seule la vitesse d'absorption est légèrement moindre. Les concentrations sériques maximales (C_{max}) sont atteintes environ 2,5 heures après la prise orale (en moyenne 0,3 µg/ml pendant des doses répétées de 4 mg par jour) et il existe une relation linéaire entre la dose administrée, la C_{max} et l'AUC.

Distribution

Le volume de distribution du glimépiride est très faible (environ 8,8 litres), ce qui est – approximativement – similaire à l'espace de distribution de l'albumine ; le glimépiride a une liaison protéique élevée (>99 %), et une faible clairance (environ 48 ml/min).

Chez les animaux, le glimépiride est excrété dans le lait. Le glimépiride traverse le placenta. Le passage à travers la barrière hémato-encéphalique est faible.

Biotransformation et élimination

La demi-vie dominante moyenne qui est significative pour les concentrations sériques atteintes avec des doses répétées est d'environ 5 à 8 heures. Après des doses élevées, on a observé des demi-vies un peu plus longues.

Après une dose unique de glimépiride radioactif, on a retrouvé 58 % de la radioactivité dans l'urine et 35 % dans les fèces. On n'a pas retrouvé de substance non modifiée dans l'urine. Deux métabolites – le plus probablement à cause du métabolisme hépatique (la principale enzyme est CYP2C9) – ont été identifiés dans l'urine et les fèces : le dérivé hydroxylé et le dérivé carboxylé. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies atteignaient respectivement 3 à 6 et 5 à 6 heures.

La comparaison entre une dose unique et des doses répétées administrées une fois par jour n'a pas montré de différences significatives au niveau de la pharmacocinétique, et la variabilité intra-individuelle était très faible. Il n'y avait pas d'accumulation significative.

Populations particulières

La pharmacocinétique était comparable chez l'homme et chez la femme ainsi que chez les sujets jeunes et plus âgés (plus de 65 ans). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine faible, on notait une tendance à une augmentation de la clairance du glimépiride et une diminution des concentrations sériques moyennes, le plus vraisemblablement en raison d'une élimination plus rapide due à une liaison protéique moindre. L'élimination rénale des deux métabolites était perturbée. Globalement, on ne s'attend pas à un risque supplémentaire d'accumulation chez ces patients.

Chez cinq patients non diabétiques ayant été opérés des voies biliaires, la pharmacocinétique était comparable à celle observée chez des personnes en bonne santé.

Population pédiatrique

Une étude menée à l'état postprandial, consistant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance d'une dose unique de glimépiride d'un milligramme, chez 30 patients pédiatriques (4 enfants âgés entre 10 et 12 ans et 26 enfants âgés entre 12 et 17 ans), diabétiques de type 2, a montré que l'ASC_(0-dernière valeur) moyenne, la C_{max} et la demi-vie étaient similaires aux valeurs observées précédemment chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets précliniques ont été observés à des expositions considérablement plus élevées que les expositions maximales chez l'homme et n'étaient pas significatifs pour l'utilisation clinique ou étaient attribuables à l'action pharmacodynamique (hypoglycémie) de la molécule. Les données précliniques sont basées sur des études usuelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogenèse et de fertilité. Dans ces dernières études (relatives à l'embryotoxicité, à la tératogénicité et à la toxicité sur le développement), les événements non désirés observés ont été considérés comme secondaires aux effets hypoglycémiant induits par la molécule chez la mère et sa progéniture.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6

6.1 Liste des excipients

Comprimé à 2 mg :

Lactose monohydraté,

Glycolate d'amidon sodique (type A),

Povidone K30,

Cellulose microcristalline,

Stéarate de magnésium.

Oxyde de fer jaune (E 172),

Carmin d'indigo (E 132)

Comprimé à 3 mg :

Lactose monohydraté,
Glycolate d'amidon sodique (type A),
Povidone K30,
Cellulose microcristalline,
Stéarate de magnésium.
Oxyde de fer jaune (E 172)

Comprimé à 4 mg :

Lactose monohydraté,
Glycolate d'amidon sodique (type A),
Povidone K30,
Cellulose microcristalline,
Stéarate de magnésium.
Carmin d'indigo (E 132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: *comprimés à 2 mg, 3mg, 4mg* : 2 ans.
Piluliers : *comprimés à 2 mg, 3mg, 4mg* : 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont emballés dans des plaquettes transparentes en PVC/PE/PVDC/Aluminium ou emballés dans un pilulier en PP blanc avec couvercle en LDPE ou MDPE et mis dans une boîte en carton ou emballés dans un pilulier en PP blanc avec couvercle en LDPE ou MDPE

Conditionnements :

Plaquette : 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 100x1 comprimés.
Pilulier : 100, 250 comprimés.

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glimepiride Sandoz 2 mg comprimés - pilulier : BE285747
Glimepiride Sandoz 2 mg comprimés - plaquette : BE285756
Glimepiride Sandoz 3 mg comprimés - pilulier : BE285783
Glimepiride Sandoz 3 mg comprimés - plaquette : BE285792
Glimepiride Sandoz 4 mg comprimés - pilulier : BE285801
Glimepiride Sandoz 4 mg comprimés - plaquette : BE285817

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 7 août 2006
Date de renouvellement de l'autorisation : 15 février 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 07/2025
Date d'approbation du texte : 08/2025