

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Glimepiride Denk 3

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : glimépiride

Chaque comprimé contient 3 mg de glimépiride.

Excipients à effet notoire :

Glimepiride Denk 3 contient du lactose monohydraté et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé de couleur jaune, oblong, plat, non pelliculé, à facettes et avec une barre de cassure d'un côté.

Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le glimépiride est indiqué pour le traitement du diabète sucré de type 2, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale ne sont pas suffisants.

4.2. Posologie et mode d'administration

Administration par voie orale.

La base d'un traitement efficace du diabète est un régime alimentaire adapté, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers. Le non-respect du régime alimentaire ne peut être compensé par la prise d'antidiabétiques ou un traitement par l'insuline.

Posologie

La dose dépend des résultats de la glycémie et de la glycosurie.

La posologie initiale du glimépiride est de 1 mg par jour. Si le contrôle glycémique est suffisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien.

Des dosages appropriés sont disponibles pour les différentes posologies.

Si le contrôle glycémique est insuffisant, la posologie doit être augmentée graduellement, en fonction du bilan glycémique, à 2, 3 ou 4 mg de glimépiride par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Une dose supérieure à 4 mg de glimépiride par jour ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels.

La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.

Chez des patients insuffisamment équilibrés par la dose journalière maximale de metformine, un traitement combiné avec le glimépiride peut être initié. Tout en maintenant la posologie de la metformine, le glimépiride sera commencé à faible dose, puis augmenté progressivement jusqu'à la dose journalière maximale, en fonction du niveau de contrôle glycémique souhaité. L'association sera débutée sous contrôle médical strict.

Chez les patients insuffisamment équilibrés par le glimépiride à la dose journalière maximale, un traitement par l'insuline peut être associé si nécessaire. L'insulinothérapie sera débutée à faible dose tout en maintenant la posologie du glimépiride. La dose d'insuline sera adaptée progressivement en fonction du niveau de contrôle glycémique souhaité. L'association à l'insuline devra être instaurée sous stricte surveillance médicale.

En règle générale, une prise quotidienne unique de glimépiride suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant, ou pendant, un petit-déjeuner copieux, ou – si le patient ne prend pas de petit-déjeuner – immédiatement avant, ou pendant, le premier repas principal. L'oubli d'une dose ne doit jamais être compensé par la prise d'une prochaine dose plus élevée.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique avec la prise de 1 mg de glimépiride par jour, un traitement par régime alimentaire seul peut être envisagé chez ce patient.

Les besoins en glimépiride peuvent diminuer au cours du traitement, l'amélioration du contrôle glycémique entraînant une plus grande sensibilité à l'insuline. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, il convient d'envisager en temps opportun de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement. Une modification de la dose peut être également nécessaire dans les cas suivants : modification du poids du patient, modification du mode de vie, apparition de facteurs susceptibles d'augmenter les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par le glimépiride

Il est généralement possible de passer d'un antidiabétique oral au glimépiride. Pour le passage au glimépiride, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte. Dans certains cas, en particulier avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits risquant d'entraîner une hypoglycémie.

Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par le glimépiride, c'est-à-dire de commencer à la posologie de 1 mg par jour, puis augmenter la dose par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.

Relais de l'insuline par le glimépiride

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type 2 traités par l'insuline, un relais par le glimépiride peut être indiqué. Ce relais doit être réalisé sous stricte surveillance médicale.

Populations particulières

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Voir rubrique 4.3

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du glimépiride chez les patients âgés de moins de 8 ans. Pour les enfants âgés de 8 à 17 ans, il existe des données limitées sur l'utilisation du glimépiride en monothérapie (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes dans la population pédiatrique. Cette utilisation n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler entiers avec du liquide.

4.3 Contre-indications

Le glimépiride est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active, aux autres sulfonylurées ou aux sulfamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- diabète insulino-dépendant
- coma diabétique
- acidocétose
- troubles sévères de la fonction rénale ou hépatique. En cas de troubles sévères de la fonction rénale ou hépatique, un passage à l'insuline est nécessaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, et tout particulièrement en cas de saut d'un repas, le traitement par le glimépiride peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et du temps de réaction, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, sensations vertigineuses, faiblesse, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, étourdissement et perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénérurgique peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété et agitation, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'une hypoglycémie sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent en général rapidement après absorption de glucides (sucres). En revanche, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet.

L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, malgré des mesures qui vont s'avérer efficaces dans un premier temps, une hypoglycémie peut survenir à nouveau.

Une hypoglycémie sévère ou prolongée qui ne peut être contrôlée que temporairement avec les administrations de sucre habituelles, exige un traitement médical immédiat et, si nécessaire, une hospitalisation.

Les facteurs suivants peuvent favoriser l'hypoglycémie :

- refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer
- dénutrition, horaires irréguliers des repas, saut de repas, ou périodes de jeûne

- modification du régime alimentaire
- déséquilibre entre exercice physique et consommation de glucides
- consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique sévère
- surdosage en glimépiride
- certains troubles décompensés du système endocrinien affectant le métabolisme des glucides ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (par exemple : certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisance hypophysaire ou corticosurrénalienne)
- administration concomitante de certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Le traitement par le glimépiride nécessite des contrôles réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, la détermination du taux d'hémoglobine glycosylée est recommandée.

Un contrôle régulier de la numération sanguine (en particulier leucocytes et plaquettes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par le glimépiride.

Dans des situations de stress (par exemple, accident, interventions chirurgicales aiguës, infections avec fièvre, etc.), un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du glimépiride chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

Le traitement par un médicament de la classe des sulfonylurées peut entraîner une anémie hémolytique chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Le glimépiride appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement par un médicament appartenant à une classe thérapeutique autre que les sulfamides hypoglycémiant doit être envisagé.

Ce médicament contient du lactose.

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.

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

La prise simultanée de glimépiride avec d'autres médicaments peut entraîner une augmentation ou 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 modifié en cas d'association avec des inducteurs (la rifampicine, par exemple) ou des inhibiteurs (le fluconazole, par exemple) du CYP2C9.

D'après les résultats d'une étude d'interaction réalisée *in vivo* qui a été publiée, l'ASC du glimépiride est multipliée par un facteur 2 environ par le fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.

D'après les données cliniques sur le glimépiride et les sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées :

Potentialisation de l'effet hypoglycémiant et donc, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir, notamment lorsque l'un des traitements suivants est pris concomitamment :

- phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone
- insuline et antidiabétiques oraux, tels que metformine
- salicylés et acide para-amino salicylique
- stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles
- chloramphénicol, certains sulfamides à durée d'action prolongée, tétracyclines, antibiotiques de la famille des quinolones et clarithromycine
- anticoagulants coumariniques
- fenfluramine
- disopyramide
- fibrates
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- fluoxétine, IMAO
- allopurinol, probénécide, sulfinpyrazone
- sympatholytiques
- cyclophosphamide, trofosfamide et ifosfamide
- miconazole, fluconazole
- pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale)
- tritoqualine.

Diminution de l'effet hypoglycémiant et donc, une hyperglycémie peut survenir, notamment lorsque l'un des traitements suivants est pris concomitamment :

- estrogènes et progestatifs
- salidiurétiques et diurétiques thiazidiques
- agents thyroïmimétiques, 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.

Les anti-H₂, les bêtabloquants, la clonidine et la réserpine peuvent conduire à la potentialisation ou la diminution de l'effet hypoglycémiant.

Sous l'influence des médicaments sympatholytiques (tels que bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine), les signes de contre-régulation adrénargique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou 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 réduit l'absorption du glimépiride dans le tractus gastro-intestinal. Aucune interaction n'a été observée lorsque le glimépiride avait été pris 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

Risque lié au diabète :

Une glycémie anormale pendant la grossesse est associée à une augmentation de l'incidence de malformations congénitales et de la mortalité périnatale. La glycémie doit donc être étroitement

surveillée pendant la grossesse pour réduire le risque tératogène. Le diabète chez la femme enceinte nécessite une insulinothérapie. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Risque lié au glimépiride :

Il n'existe actuellement pas de données suffisantes sur l'utilisation du glimépiride chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction probablement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride (voir rubrique 5.3).

En conséquence, le glimépiride ne doit être pris à aucun moment pendant la grossesse. Si une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse lors du traitement par glimépiride, le traitement doit être remplacé le plus rapidement possible par une insuline.

Allaitement

On ne sait pas si le glimépiride est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, le glimépiride est excrété dans le lait. Étant donné que d'autres sulfonurées sont excrétées dans le lait maternel et qu'il existe un risque d'hypoglycémie chez les nourrissons allaités, 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Dans ces circonstances, il convient d'examiner s'il est judicieux de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des investigations cliniques portant sur le glimépiride et d'autres sulfonurées. Ils sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par ordre d'incidence décroissante (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$, fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombopénie, leucopénie, granulocytopénie, agranulocytose, érythrocytopenie, anémie hémolytique et pancytopenie, en général réversibles à l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : thrombopénie sévère avec numération plaquettaire inférieure à $10\ 000/\mu\text{L}$ et purpura thrombocytopénique.

Affections du système immunitaire

Très rare : vascularite leucocytoclasique, réactions légères d'hypersensibilité qui peuvent évoluer vers des réactions plus graves avec dyspnée, chute de pression artérielle voire choc.

Fréquence indéterminée : une allergénicité croisée avec les sulfonurées, les sulfamides et leurs dérivés est possible.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : hypoglycémies.

Ces hypoglycémies apparaissent le plus souvent d'emblée, pouvant être sévères et parfois difficiles à corriger. La survenue de ces hypoglycémies dépend, comme pour tout traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et de la dose de l'hypoglycémiant (voir aussi rubrique 4.4).

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : les modifications de la glycémie peuvent entraîner des troubles visuels transitoires, en particulier au début du traitement.

Affections gastro-intestinales

Rare : dysgueusie

Très rare : nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale, plénitude épigastrique et douleurs abdominales qui peuvent, dans de rares cas, conduire à l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires

Très rare : fonction hépatique anormale (avec, par exemple, cholestase et ictère), hépatite et insuffisance hépatique

Fréquence indéterminée : enzymes hépatiques augmentées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : alopecie

Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (prurit, rash, urticaire et photosensibilité)

Investigations

Rare : poids augmenté

Très rare : sodium sanguin diminué

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 le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut conduire à une hypoglycémie, pouvant durer de 12 à 72 h et récidiver après une première récupération. Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée. Des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs épigastriques peuvent survenir. L'hypoglycémie peut généralement s'accompagner de symptômes neurologiques tels qu'agitation, tremblements, troubles visuels, troubles de la coordination, somnolence, coma et convulsions.

Prise en charge

Afin d'empêcher l'absorption gastrique du glimépiride, le traitement initial consiste à provoquer des vomissements, puis à boire de l'eau ou de la limonade additionnée de charbon actif (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif). Dans le cas où d'importantes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ensuite. En cas de surdosage important (grave), une hospitalisation dans une unité de soins intensifs s'impose. Une administration de glucose doit être commencée dès que possible en commençant, si besoin est, par 50 mL d'une solution à 50 % en bolus IV suivie d'une solution à

10 % en perfusion sous contrôle strict de la glycémie. Poursuivre ensuite par un traitement symptomatique.

Lors du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle de glimépiride chez les tout-petits et les enfants, la quantité de glucose administrée doit être soigneusement contrôlée afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie dangereuse pour l'enfant. Une surveillance étroite de la glycémie doit être effectuée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiabétiques sauf insulines, sulfonylurées

Code ATC : A10BB12.

Le glimépiride est une substance hypoglycémiante orale appartenant à la classe des sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant.

Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques des îlots de Langerhans.

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

Effets sur la libération d'insuline

Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendant 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, ce qui entraîne une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques).

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se lie (avec un renouvellement rapide) à une protéine membranaire de la cellule bêta. Cependant la protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendant de l'ATP, est différente de celle des autres sulfonylurées.

Effets extra-pancréatiques

Les effets extra-pancréatiques sont par exemple 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 du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes se fait par l'intermédiaire de protéines de transport spécifiques localisées dans les membranes cellulaires, cette captation du glucose par les tissus étant le facteur limitant de l'utilisation du glucose. Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation pourrait être corrélée à la lipogenèse et à la glycogénogenèse induites par le médicament dans des 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.

Effets généraux

Chez les sujets sains, la dose minimale efficace par voie orale est d'environ 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort, c'est-à-dire une diminution de l'insulinosécrétion, reste présente sous glimépiride.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant l'effet du glimépiride si le médicament est administré juste au moment du repas ou 30 minutes avant celui-ci. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un effet hypoglycémiant qui est faible mais significatif chez les personnes en bonne santé, mais il ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

Association à un traitement par metformine

Une étude a montré que chez des patients insuffisamment équilibrés par des doses maximales de metformine en monothérapie, l'association de glimépiride et de metformine entraînait un meilleur contrôle glycémique par rapport à la metformine seule.

Association à l'insuline

Les données relatives à une association à un traitement par l'insuline sont limitées. Chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose journalière maximale de glimépiride, un traitement concomitant par l'insuline peut être instauré. Deux études ont montré que cette association entraîne un contrôle métabolique identique au traitement par insuline seul ; cependant la dose moyenne d'insuline utilisée a été plus faible avec l'association.

Populations particulières

Population pédiatrique

Un essai comparatif avec traitement 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 mené auprès de 285 enfants (âgés de 8 à 17 ans) atteints de diabète de type 2.

Le glimépiride et la metformine ont tous deux entraîné une diminution significative du taux de HbA_{1c} par rapport au début de l'étude (glimépiride -0,95 [ÉT 0,41] ; metformine -1,39 [ÉT 0,40]). Cependant, le glimépiride n'a pas satisfait le critère de non-infériorité par comparaison à la metformine concernant la variation moyenne par rapport au taux initial de HbA_{1c}. 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 cette différence n'était pas inférieure à la marge de non-infériorité de 0,3 %.

Après le traitement par le glimépiride, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé chez les enfants par comparaison aux patients adultes atteints de diabète sucré de type 2. Aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité à long terme n'est disponible chez les patients pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du glimépiride après administration orale est totale. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative ; seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$) est atteinte environ 2,5 heures après la prise orale (en moyenne 0,3 µg/mL au cours de l'administration répétée d'une dose journalière de 4 mg). Il existe une relation linéaire entre la dose administrée, et la $C_{\max}$ et l'ASC (aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps).

Distribution

Le glimépiride présente un volume de distribution très faible (environ 8,8 L) comparable à celui de l'albumine, une liaison aux protéines plasmatiques importante (> 99 %) ainsi qu'une clairance faible (approximativement 48 mL/min).

Chez l'animal, le glimépiride est retrouvé dans le lait maternel. Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hématoencéphalique est faible.

Biotransformation et élimination

En cas d'administrations répétées, la demi-vie d'élimination moyenne est de 5 à 8 heures. Cependant, à fortes doses, des demi-vies légèrement plus longues ont été observées.

Après administration d'une dose unique de glimépiride radiomarké, 58 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 35 % dans les fèces. Les urines ne contenaient aucune trace de substance intacte. Deux métabolites, vraisemblablement issus du métabolisme hépatique (principalement via le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fèces. Il s'agissait d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales d'élimination des deux métabolites ont été comprises respectivement entre 3 et 6 heures et entre 5 et 6 heures.

Il n'a pas été observé de différences significatives dans les paramètres pharmacocinétiques après administration orale unique ou répétée de glimépiride (1 prise quotidienne), la variabilité intra-individuelle ayant été très faible. Il n'y pas eu d'accumulation significative.

Populations particulières

Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge (plus de 65 ans). Chez des sujets ayant une clairance de la créatinine diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride avait tendance à augmenter alors que les concentrations plasmatiques moyennes diminuaient, probablement en raison d'une élimination plus rapide due à une diminution de la liaison aux protéines. L'élimination rénale des deux métabolites était diminuée. Dans l'ensemble, il ne devrait pas y avoir de risque plus élevé d'accumulation chez ces patients.

La pharmacocinétique du glimépiride chez cinq patients non diabétiques ayant subi une intervention chirurgicale au niveau des voies biliaires a été similaire à celle de sujets sains.

Population pédiatrique

Une étude non à jeun portant sur la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérabilité d'une dose unique de 1 mg de glimépiride chez 30 patients pédiatriques (4 enfants âgés de 10 à 12 ans et 26 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints de diabète de type 2 a montré une $ASC_{(0\text{-dernière})}$, une $C_{\max}$ et un $t_{1/2}$ moyens comparables à ceux précédemment observés chez l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets ont été observés chez l'animal à des expositions nettement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique. En outre, il est possible que ces effets soient dus à l'action pharmacodynamique (hypoglycémie) de la substance active. Les données non cliniques sont issues sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, carcinogénicité et des fonctions de reproduction. Les effets indésirables observés dans les études de reproduction (études sur l'embryotoxicité, la tératogénicité, et le développement fœtal) sont considérés comme secondaires aux effets hypoglycémisants induits par la substance chez les mères et leur progéniture.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Carboxyméthylamidon sodique
Povidone
Polysorbate 80
Oxyde de fer jaune
Talc
Stéarate de magnésium [végétal]

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans un endroit sec à une température inférieure à 30 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium.

Conditionnement : 30 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Prinzregentenstr. 79
81675 München
Allemagne.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN ALLEMAGNE

74375.00.00

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION EN ALLEMAGNE

13.07.2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2020

11. RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale – Liste I.