

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLIMISON-M2 Comprimé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé non pelliculé bicouche contient :

Glimépiride USP 2 mg

Chlorhydrate de metformine USP 500 mg

(Sous forme de libération prolongée)

Excipients q.s.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 140,20 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé non pelliculé bicouche.

Comprimé bicouche non enrobée en forme de capsule ayant une couche jaune clair à jaune et une autre couche de couleur blanche, uni sur les deux faces.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2 (en complément du régime alimentaire, de l'exercice physique et de la perte de poids) :

- Lorsque le contrôle glycémique ne peut être atteint avec la metformine ou le glimépiride en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### *Posologie*

En générale, la dose de metformine chlorhydrate à libération prolongée et glimépiride doit être déterminé par la concentration en glucose sanguine cible.

Il est nécessaire de prendre la dose la plus faible qui serait suffisante pour obtenir le contrôle métabolique ciblé.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



Lors du traitement avec le chlorhydrate de metformine à libération prolongée et le glimépiride, la concentration de glucose dans le sang doit être régulièrement déterminée.

En plus, un contrôle régulier du pourcentage d'hémoglobine glyquée est également recommandé.

Une administration incorrecte du médicament, telle que l'omission de la dose suivante, ne doit jamais être réapprovisionné par l'administration ultérieure de doses plus élevées.

En cas d'erreur lors de la prise du médicament ou dans la situation où il n'y a pas de possibilité de prendre le médicament, le patient doit consulter son médecin traitant.

Étant donné que l'amélioration du contrôle métabolique est associée à une sensibilité accrue des tissus à l'insuline, le besoin de glimépiride peut diminuer au cours du traitement par les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glimépiride.

Afin d'éviter le développement d'une hypoglycémie, la dose doit être rapidement réduite ou l'administration de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glimépiride doit être arrêtée.

Les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glimépiride doivent être pris une ou deux fois par jour pendant un repas.

Dose quotidienne maximale : Glimépiride 8 mg / jour et metformine 2000 mg /jour.

La dose initiale de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glimépiride ne doit pas dépasser la dose quotidienne de glimépiride et de metformine en monothérapie déjà prise par un patient afin d'éviter l'hypoglycémie.

## Durée du traitement :

Le traitement avec les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glimépiride est effectué pendant une longue période.

## Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints de diabète sucré de type 2.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## Utilisation chez les sujets âgés

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement.

Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lors d'utilisation de metformine chez les sujets âgés.

**Mode d'administration** : Voie orale

## 4.3 Contre-indications

GLIMISO-M2 ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Diabète de type I.
- Hypersensibilité au glimépiride à la metformine, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides, ou à l'un des excipients.
- Diabète acidocétosique, pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Situations stressantes (traumatisme grave, brûlure, chirurgie, infection grave avec fièvre, septicémie) ;
- La fatigue, La famine, la régime hypocalorique (moins de 1000 calories/jour).
- Violation de l'absorption des aliments et des médicaments dans le tractus gastro-intestinal (en cas d'occlusion intestinale, parésie intestinale, diarrhée, vomissements).
- Grossesse, planification d'une grossesse ;
- Période d'allaitement.
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans (manque d'expérience clinique).

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance particulièrement attentive de la concentration de glucose dans le sang est nécessaire au cours des premières semaines de traitement par les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glimépiride, en raison du risque d'hypoglycémie, en particulier dans les conditions suivantes, dans lesquelles le risque d'hypoglycémie est accru ;

- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer,
- Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou périodes de jeûne,
- Modification du régime,
- Déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone,
- Consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas,
- Insuffisance rénale,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Traitement par glimépiride en l'absence d'indication ;
- Surdosage de GLIMISON-M2 ;
- Développement d'une maladie intercurrente pendant le traitement ou les changements de mode de vie ;
- Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (Certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisances hypophysaire ou surrénalienne),
- En cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments ;
- Avec l'utilisation simultanée de certains médicaments ;
- Patients âgés (dans ces cas, une diminution asymptotique de la fonction rénale est souvent observée) ;
- Lors d'un exercice physique intense (le risque de développement d'une acidose lactique lors de la prise de metformine est augmenté) ;
- En cas d'absence de symptômes de régulation anti-hypoglycémique adrénergique en réponse à une hypoglycémie évolutive.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



- Le traitement par un médicament de la classe des sulfonyles 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 appartenant à une classe thérapeutique autre que les sulfamides hypoglycémiant doit être envisagé.

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

La prise simultanée d'GLIMISION 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'en 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 du CYP2C9 (ex. rifampicine) ou des inhibiteurs (ex. fluconazole).

D'après les résultats d'une étude d'interaction in-vivo publiée, l'aire sous la courbe (AUC) du glimépiride est environ doublée en présence de fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.

D'après l'expérience connue avec glimépiride et les sulfonyles, les interactions suivantes doivent être mentionnées :

Potentialisation de l'effet hypoglycémiant et dans ce cas, une hypoglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :

Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone, Insuline et antidiabétiques oraux, 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, Disopyramide, Fenfluramine, Fibrates, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Fluoxétine, IMAO, Allopurinol, probénécide, sulfinpyrazone, Sympatholytiques, Cyclophosphamide, trophosphamide et iphosphamides, Miconazole, fluconazole, Pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale), Tritoqualine.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



Diminution de l'effet hypoglycémiant et dans ce cas, une hyperglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :

Oestrogènes et progestatifs, Salidiurétiques et diurétiques thiazidiques, Thyréomimétiques, 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.

Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

Anti-H2, Béta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus les signes de contre-régulation adrénargique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents sous l'influence des médicaments sympatholytiques,

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 colesevelam se lie au glimépiride et réduit son absorption par le tractus gastro-intestinal. Aucune interaction n'a été observée lorsque le glimépiride a été pris au moins 4 heures avant le colesevelam. Par conséquent, le glimépiride doit être administré au moins 4 heures avant le colesevelam.

## **Interaction de la metformine avec d'autres produits pharmaceutiques**

Associations déconseillées avec metformine:

Alcool - L'intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque majoré d'acidose lactique, en particulier en cas de : - jeûne ou dénutrition, insuffisance hépatique.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Produits de contraste iodés :

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique.

La metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## Associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec metformine

Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques)

Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajuster si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.

Les diurétiques et plus spécialement les diurétiques de l'anse

Ils peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse :**

L'administration du comprimé de metformine chlorhydrate à libération prolongée et glimépiride est contre-indiquée pendant la grossesse en raison des effets indésirables possibles sur le développement fœtal intra-utérin. Les femmes enceintes et les femmes qui planifient une grossesse doivent informer le médecin. Pendant la grossesse et lors de la planification, les femmes présentant un métabolisme du glucose défaillant, qui ne peut être corrigée par un régime alimentaire et une activité physique, doivent recevoir une insulinothérapie afin de maintenir des concentrations sanguines normales de glycémie.

### **Allaitement**

Afin d'éviter le transfert du médicament dans le corps de l'enfant par le lait maternel, les femmes ne doivent pas prendre ce médicament pendant la période d'allaitement. En cas de nécessité d'un traitement hypoglycémiant, la patiente doit être transférée vers le traitement à l'insuline, sinon elle doit interrompre l'allaitement.

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

La vitesse des réactions des patients peut se détériorer à la suite d'une hyperglycémie et d'une hypoglycémie, en particulier au début du traitement ou après un changement de traitement, ou en cas d'administration irrégulière du

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



médicament. Cela peut affecter la capacité requise pour la conduite de véhicules et l'accomplissement d'autres activités potentiellement dangereuses. Les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents au volant, notamment en cas de tendance à l'hypoglycémie et/ou de diminution de la sévérité de ses précurseurs.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, rapportés lors des études cliniques et basés sur les données disponibles avec le glimépiride et la metformine, sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et suivant un ordre décroissant de fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$  ; rare  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$  ; très rare :  $< 1/10000$  ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

### Glimépiride :

#### Atteintes hématologiques

Rare : thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, érythrocytopénie, anémie hémolytique et pancytopenie, en général réversibles à l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes  $< 10\ 000/\text{mm}^3$  ou  $10\ \text{giga/l}$ ) et purpura thrombocytopenique.

#### Atteintes du système immunitaire

Très rare : angéite leucocytoclasique, réactions modérées d'hypersensibilité pouvant évoluer vers des réactions plus graves avec dyspnée, chute tensionnelle voire choc.

Fréquence indéterminée : Une allergie croisée avec les sulfonilurées, les sulfamides et leurs dérivés est possible.

#### Troubles métaboliques et nutritionnels

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.

Troubles visuels

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



Fréquence indéterminée : les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles visuels transitoires.

## Troubles gastro-intestinaux

Très rare : nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale, inconfort abdominal et douleurs abdominales, pouvant exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement.

Rare : Dysgueusie.

## Troubles hépato-biliaires

Fréquence indéterminée : élévation des enzymes hépatiques.

Très rare : atteinte de la fonction hépatique (avec par exemple cholestase et ictère), voire hépatite pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique.

## Atteintes cutanées

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

Rare : Alopécie.

## Investigations

Très rare : hyponatrémie.

Rare : Prise de poids.

## Metformine

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare: acidose lactique.

Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

### Affections du système nerveux

Fréquent: perturbation du goût.

### Affections gastro-intestinales

Très fréquent : troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



recommandé d'administrer la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

## Affections hépatobiliaires

Très rare: cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

## Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare: réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

## Population pédiatrique

Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

## 4.9 Surdosage

### Surdosage de metformine

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien que dans de telles conditions, une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

### Surdosage de glimépiride

#### Symptômes

Un surdosage conduit à une hypoglycémie, pouvant durer de 12 à 72 h et récidiver après 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.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



L'hypoglycémie peut généralement s'accompagner de symptômes neurologiques tels qu'agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

## Conduite à tenir

Afin d'empêcher l'absorption gastrique du glimépiride, le traitement initial consiste à provoquer des vomissements, puis à faire boire au patient de l'eau ou de la limonade contenant du charbon actif (adsorbant) et du 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 ultérieurement.

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 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 du médicament chez les nourrissons et les jeunes enfants, la quantité de glucose ingérée doit être soigneusement recherchée et dosée afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie dangereuse pour l'enfant. Une surveillance étroite de la glycémie doit être effectuée.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

GLIMISON-M2 comprimé est un médicament hypoglycémiant combiné de metformine et de glimépiride. Code ATC : A10BD02

#### **Classe pharmacothérapeutique :**

Glimépiride- Antidiabétiques excluant les insulines : sulfonylurées,.

Metformine- Antidiabétique oral, Biguanides,

#### **Pharmacodynamique de la metformine**

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- 1) en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.
- 2) au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- 3) enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase.

La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme: la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

## **Pharmacodynamique du glimépiride**

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant 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 des îlots de Langerhans pancréatiques. 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 extrapancréatiques.

### **Effets sur la libération d'insuline**

Les sulfonylurées 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 membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



(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 dépendants de l'ATP est différente de celle des autres sulfonylurées.

## Effets extra-pancréatiques

Les effets extra-pancréatiques 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 du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes se fait par l'intermédiaire de protéines de transport membranaires localisées dans les membranes cellulaires ; la captation du glucose limitant la vitesse d'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 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 néoglucogénèse.

## Action générale

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 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, persiste sous glimépiride.

L'effet est similaire si le médicament est administré 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 nyctémère.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant et 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, l'association au glimépiride entraînait un meilleur contrôle glycémique par rapport à la metformine seule.

## En association à l'insuline

Les données relatives à une association à un traitement par l'insuline sont limitées. Chez les patients insuffisamment contrôlés avec une posologie maximale de glimépiride, une association à l'insuline peut être instaurée.

Deux études ont montré que cette association entraîne un contrôle métabolique identique au traitement par insuline seule ; cependant, la dose moyenne d'insuline utilisée a été plus faible avec l'association.

## Populations particulières

Population pédiatrique :

Une étude clinique contrôlée versus produit actif (glimépiride jusqu'à 8 mg par jour ou metformine jusqu'à 2000 mg par jour) d'une durée de 24 semaines, a été réalisée chez 285 enfants (de 8 à 17 ans) diabétiques de type 2. Le glimépiride et la metformine ont tous les deux montré une diminution significative de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale (glimépiride - 0,95 (erreur standard 0,41) ; metformine - 1,39 (erreur standard 0,40)). Cependant, la non infériorité du glimépiride par rapport à la metformine n'a pas été démontrée sur le critère de variation moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. 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 en dessous de la limite de non infériorité de 0,3%.

A la suite du traitement par glimépiride, il n'a pas été noté chez les enfants de nouveau problème de tolérance par rapport à ceux observés chez les adultes diabétiques de type 2.

Aucune étude d'efficacité et de tolérance à long terme n'est disponible chez les enfants et les adolescents.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de la metformine

### Absorption

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) est atteinte en 2,5 heures (t<sub>max</sub>) environ.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C<sub>max</sub>) n'ont pas excédé 5µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V<sub>d</sub>) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

### Métabolisme

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## Elimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

## Population pédiatrique

Etude à dose unique: après une dose unique de chlorhydrate de metformine à 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant était similaire à celui observé chez des adultes sains.

Etude à doses répétées: les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et l'exposition systémique (AUC<sub>0-t</sub>) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg 2 fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

## Pharmacocinétique du glimépiride

### Absorption

La biodisponibilité du glimépiride 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<sub>max</sub>) est atteinte environ 2h30 après la prise (en moyenne 0,3 microgrammes/ml après administration répétée d'une dose journalière de 4 mg).

Il existe une relation linéaire entre la dose administrée, la valeur du C<sub>max</sub> et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC).

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## Distribution

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) comparable à celui de l'albumine, une fixation 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 hémato-encéphalique est faible.

## Biotransformation et élimination

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

Après administration de glimépiride radiomarké, 58 % de la radioactivité est retrouvé dans les urines et 35 % dans les fèces. Les urines ne contiennent aucune trace de produit initial. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fèces. Il s'agit 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 sont comprises respectivement entre 3 et 6 heures et 5 et 6 heures.

Il n'a pas été observé de différence des paramètres cinétiques après administration orale unique ou répétée de glimépiride (1 prise quotidienne), la variabilité intra-individuelle étant très faible. Aucune donnée faisant suspecter un risque d'accumulation n'a été observée.

## Populations particulières

Aucune modification des paramètres cinétiques n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge (plus de 65 ans). Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente alors que les concentrations plasmatiques moyennes diminuent, en raison d'une élimination plus rapide due à une diminution de la fixation protéique. Ainsi, l'élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Cependant, il ne semble pas y avoir de risque d'accumulation chez ces patients.

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



La cinétique du glimépiride chez cinq patients non diabétiques ayant subi une intervention chirurgicale au niveau des canaux biliaires est identique à celle de sujets sains.

## Population pédiatrique

Une étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance d'une dose unique de 1 mg de glimépiride chez 30 patients diabétiques de type 2 non à jeûn (4 enfants âgés de 10-12 ans et 26 adolescents âgés de 12-17 ans), a montré que les AUC(0-dernier), Cmax et t<sub>1/2</sub> moyens étaient similaires à ceux observés précédemment chez l'adulte.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Glimépiride

Les effets observés chez l'animal ont peu de signification chez l'homme, ces effets ayant été observés avec des expositions bien plus importantes que l'exposition maximale chez l'homme. Ces effets sont dus à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du produit. Les données pré-cliniques sont basées sur des études pharmacologiques usuelles de sécurité d'emploi : études après administrations répétées, génotoxicité, carcinogénicité et de reproduction.

Les effets observés dans les études de reproduction (études d'embryotoxicité, de tératogénécité, et de développement fœtal) sont considérés comme secondaires aux effets hypoglycémiant induits par le produit chez les mères et les nouveau-nés.

### Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



## 6.1 Liste des excipients

Excipients	Spécification	Quantité/Comprimé (mg)
Carboxyméthylamidon sodique,	USP-NF	25,000
Stéarate de magnésium	USP-NF	15,900
Hydroxypropyl méthylcellulose	USP	235,000
Dioxyde de silicone colloïdal	USP-NF	5,90
Lactose monohydrate	USP-NF	140,20
Glycolate d'amidon sodique	USP-NF	24,000
Oxyde de fer jaune	USP-NF	0,200
Hydroxypropylcellulose	USP-NF	1,500
Polysorbate-80	USP-NF	0,300
Poudre du cellulose microcristalline (Flocel-102)	USP-NF	10,000
Eau purifiée	BP	q.s.

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

36 mois.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 plaquettes en aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pour faire une boîte de 30 comprimés.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.**

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,

# GLIMISON-M2

(Comprimé de glimépiride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée)



Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,  
Gujarat, India.

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A compléter ultérieurement par le titulaire.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.**

A compléter ultérieurement par le titulaire.

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.**

Décembre-2025

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUE**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**Liste-I** Uniquement sur ordonnance.