



**Administrative data**

<b>1. INN of active ingredient(s)</b>
Glimepiride
<b>2. Dosage form and strength</b>
3 mg / Tablet
<b>3. Name of applicant and official address</b>
<b>Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.</b> “Unison House”, Near Prernatirth Derasar, Near Ratnadeep-II, Satellite, Jodhpur, Ahmedabad-380015, Gujarat, India.
<b>4. Name of manufacturer of finished product and official address</b>
<b>Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.</b> C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya, Ta.- Sanand, Dist.: Ahmedabad-382 213, Gujarat, India.
<b>5. Name and address of the laboratory or Contract Research Organisation(s) where the BCS-based biowaiver solubility and dissolution studies were conducted</b>
<b>Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.</b> B/3/A, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya, Ta.- Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213, Gujarat, India.

**Glimepiride Tablets USP 3 mg**



**Biowaiver Application Form: Biopharmaceutics Classification System (BCS)**

I, the undersigned, certify, that the information provided in this application and the attached documents is correct and true

Signed on behalf of

**Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd**



Bijal Vyas

Assistant General Manager

Regulatory Affairs department



**1. Justification for a BCS Biowaiver**

**1.1 Active Pharmaceutical Ingredient (API)**

Please confirm that the proposed product contains the same active substance (e.g. salt, ester, ether, isomer) as the comparator.

Glimepiride

**1.2 Therapeutic Index of the API**

Please enclose a copy of the comparator product labelling and literature references employed to support that the drug does not exhibit a narrow therapeutic index for all authorised indications

Broad therapeutic index

**1.3 Pharmacokinetic properties of the API**

Please enclose a copy of the literature references employed to document the PK properties (PK linearity or reasons for non-linearity).

Please refer Module-1.3.2 Package Insert/SmPC

**1.4 Dosage form**

Please confirm that:

the dosage form is an immediate release product for systemic action

the posology is limited to oral administration

the administration without water is not included in the proposed posology

Tablets for oral use

**2. Solubility**

(Completion of this section is not necessary if the API(s) are included on the list of biowaiver-eligible APIs in the PQTm document General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications.)

**2.1 Maximum therapeutic dose of the API**

Please enclose a copy of the labelling of the comparator product to document the maximum single dose that can be administered in a single administration (e.g. two tablets together).

Not Applicable

**2.2 Stability of the drug in the physiological pH range**

Please discuss stability of the API in the pH range from 1.2 to 6.8 and in the gastrointestinal tract. Please discuss the ability of the analytical method to distinguish the API from its degradation products.

Not Applicable

**2.3 Method of solubility determination**

Please describe method and conditions (e.g. shake flask method at  $37\pm 1^\circ\text{C}$ ) Please indicate also location of the solubility study protocol.

Not Applicable

**2.4 Solubility study dates**

Please indicate dates of study protocol, study conductance and study report

Not Applicable

**2.5 Analytical method validation**

Please summarise the results and indicate location in the documentation

Not Applicable



**2.6 Results**

Please indicate location of the solubility study report. Please fill in the following table for the necessary pH values. Add as many rows as necessary to create a solubility – pH profile

Theoretical pH	Observed pH	Adjusted pH	Individual concentration at saturation (Cs) values	Cs (mean and CV(%))	Amount that can be dissolved in 250 mL
pH 1.2	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3		
Intermediate pHs	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3		
pH 4.5	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3		
Intermediate pHs	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3		
pH 6.8	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3		
Other intermediate pH values (e.g. pKa, pKa-1, pKa+1)	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3	Experiment 1 Experiment 2 Experiment 3		

**2.7 Plot the Solubility – pH profile**

Please attach the plot of the pH-solubility profile based on the above data

Not Applicable



**1.3 Informations sur le produit**

**1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations prescrites)**

Enclosed

**GLIMISON-3**  
(Comprimé de glimépiride 3 mg)



## Résumé des caractéristiques du produit

**GLIMISON-3**

(Comprimé de glimépiride 3 mg)

**Laboratoire titulaire d'AMM /Nom du fabricant :**

**Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.**

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

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

Gujarat, India

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



## 1. Dénomination de la spécialité pharmaceutique

GLIMISON-3

## 2. Dénomination commune internationale du principe actif

Glimépiride USP.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé non pelliculé.

Comprimés vert clair à verts, ronds, plats, non enrobés, avec une barre de cassure d'un côté et unis de l'autre.

## 4. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non pelliculé contient :

Glimépiride USP..... 3 mg

Excipients ..... q.s.

Couleur : Oxyde de fer jaune USP-NF & lac de carmin d'indigo.

(Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 7.1)

## 5. DONNEES CLINIQUES

### 5.1 Indications thérapeutiques

GLIMISON-3 est indiqué dans le traitement du diabète sucré de type 2, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids seuls ne sont pas suffisants.

### 5.2 Posologie et mode d'administration

#### *Posologie*

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

Pour les différentes posologies plusieurs dosages sont disponibles.

La posologie initiale de glimépiride est de 1 mg par jour.

- Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien ;
- Si le contrôle glycémique est insuffisant, la posologie doit être augmentée en fonction du bilan glycémique à 2, 3 ou 4 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Une posologie supérieure à 4 mg/jour de glimépiride 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 des doses journalières ou quotidiennes maximales de metformine, l'association du glimépiride peut être initiée. Tout en maintenant la

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



posologie de la metformine, le glimépiride sera commencé à faibles doses, puis augmenté progressivement jusqu'à des doses maximales, en fonction de l'équilibre métabolique recherché. L'association sera débutée sous contrôle médical strict.

Chez les patients insuffisamment équilibrés par le glimépiride, à la dose 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 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 unique quotidienne de glimépiride suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit-déjeuner substantiel 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 dose plus élevée.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique après la prise d'un comprimé par jour de glimépiride 1 mg un traitement par régime 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, une diminution de la posologie ou une interruption du traitement peut alors être envisagée.

Une modification de la posologie 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**

Le relais d'un autre hypoglycémiant oral au glimépiride peut généralement être envisagé. Pour le passage au glimépiride, la posologie et la demi-vie du médicament précédent doivent être prises 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.

La posologie initiale recommandée est de 1 mg de glimépiride par jour. La posologie de glimépiride peut ensuite être augmentée par paliers successifs de la manière indiquée précédemment, en fonction de la réponse.

## **Relais de l'insuline par le glimépiride**

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

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



## **Populations spéciales**

### Utilisation chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Voir rubrique 5.3.

### Population pédiatrique

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du glimépiride chez les patients âgés de moins de 8 ans.

On dispose de données limitées sur l'utilisation du glimépiride en monothérapie chez les enfants âgés de 8 à 17 ans, (voir rubriques 6.1 et 6.2).

Les données disponibles en matière de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez la population pédiatrique et par conséquent ce médicament est contre-indiqué chez cette population

**Mode d'administration** : Voie orale

## **5.3 Contre-indications**

GLIMISON-3 ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue au à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ;
- Le diabète insulino-dépendant ;
- Coma diabétique ;
- Acido-cétose ;
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

## **5.4 Mise 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 GLIMISON-3 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 des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation de faiblesse, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, somnolence et perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie. De plus, des signes de contre-régulation adrénérergique peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



Le tableau clinique d'un malaise hypoglycémique sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent en général après absorption de glucides (sucre).

Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet.

L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver.

En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même si elle est temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peut s'imposer.

### **Facteurs favorisant l'hypoglycémie :**

- 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 de glucides ;
- Consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas ;
- Insuffisance rénale ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Surdosage en glimépiride ;
- 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);
- Administration concomitante de certains autres médicaments (voir rubrique 5.5).

Le traitement par GLIMISON-3 nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, le dosage du taux d'hémoglobine glycosylée est recommandé.

Un contrôle régulier de la numération sanguine (en particulier leucocytes et plaquettes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par GLIMISON-3

Dans des situations de stress (accident, opérations graves, infections avec fièvre, etc...), un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation du GLIMISON-3, chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



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 appartenant à une classe thérapeutique autre que les sulfonylurées doit être envisagé.

En raison de la présence de lactose monohydraté, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

## 5.5 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'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 publiée d'interaction *in vivo*, 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 le glimépiride et les sulfonylurées, 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 oxyfenbutazone,**
- **insuline et antidiabétiques oraux, tels que la metformine,**
- **salicylés et acide p amino salicylique,**
- **stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles masculines,**
- **chloramphénicol, certains sulfonamides 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,**
- **fluoxétine, IMAO,**

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



- **allopurinol, probénécide, sulfinpyrazone,**
- **sympatholytiques,**
- **cyclophosphamide, trophosphamide et iphosphamides,**
- **miconazole, fluconazole,**
- **pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale),**
- **tritoqualine.**

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

- **œstrogènes 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 prolongé),**
- **phénytoïne, diazoxide,**
- **glucagon, barbituriques et rifampicine,**
- **acétazolamide.**

Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, les bêta-bloquants, la clonidine et la réserpine peuvent provoquer une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant.

Les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents sous l'influence des médicaments sympatholytiques, tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine.

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 son absorption par le tractus gastro-intestinal.

Aucune interaction n'ayant été observée lorsque le glimépiride était pris au moins 4 heures avant le colésévélam, le glimépiride doit être administré au moins 4 heures avant le colésévélam.

## 5.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse :

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

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



En conséquence, le glimépiride ne doit pas être utilisé pendant toute la durée de 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**

Chez la femme, aucune donnée concernant le passage du glimépiride dans le lait maternel n'est disponible. Chez la rate, le glimépiride est excrété dans le lait maternel. Etant donné que d'autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

## **5.7 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.

## **5.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants lors des essais cliniques ont été fondées sur l'expérience avec le glimépiride et d'autres sulfonylurées, ont été énumérés ci-dessous par système organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ; peu fréquent:  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ; rares:  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ; très rares:  $< 1/10\ 000$ ), indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

### Affections hématologiques et du système lymphatique

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

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

### Affections du système immunitaire

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

Fréquence indéterminée : une allergie croisée avec les sulfonylurées, 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

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et de la dose de l'hypoglycémiant (voir rubrique 5.4).

### Affections oculaires

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

### Affections gastro-intestinales

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

### Troubles hépato-biliaires

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

Fréquence indéterminée: élévation des enzymes hépatiques.

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

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

### Investigations

Très rare: hyponatrémie..

## 5.9 Surdosage

### 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.

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

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



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.

## 6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 6.1 Propriétés pharmacodynamiques

#### Classe pharmacothérapeutique :

Glimépiride- Antidiabétiques orale excluant les insulines : sulfonylurées,

#### 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 (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.

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



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 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.

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

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



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.

## 6.2 Propriétés pharmacocinétiques

### 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).

### 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 radiomarqué, 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.

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



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. 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), C<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> moyens étaient similaires à ceux observés précédemment chez l'adulte.

## **6.3 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 tératogénicité, et de développement fœtal) sont considérés comme secondaires aux effets hypoglycémisants induits par le produit chez les mères et les nouveau-nés.

## **7. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **7.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique, povidone, laurylsulfate de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, Oxyde de fer jaune USP-NF & lac de carmin d'indigo.

# GLIMISON-3

(Comprimé de glimépiride 3 mg)



## 7.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 7.3 Durée de conservation

36 mois.

## 7.4 Précautions particulières de conservation

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

## 7.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

## 7.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,  
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,  
Gujarat, India.

## 9. NOM DU FABRICANT

### Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,  
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,  
Gujarat, India.

## 10. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

## 11. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

## 12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin-2023.

## 13. DOSIMETRIE

Sans objet.

**GLIMISON-3**  
(Comprimé de glimépiride 3 mg)



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

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**Liste-I** Uniquement sur ordonnance.