ANSM - Mis à jour le : 01/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMAREL 2 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glimépiride..... 2 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté..... 137,2 mg

Pour un comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé vert, oblong avec une barrette de fractionnement sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le diabète sucré (de type 2), lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

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 de comprimés ou un traitement par l'insuline.

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 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 AMAREL 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 d'AMAREL 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 d'AMAREL 1 mg, un traitement par régime seul peut être envisagé chez ce patient.

Les besoins en AMAREL 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 AMAREL

Le relais d'un antidiabétique oral par AMAREL peut généralement être envisagé.

Pour le passage à AMAREL, 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.

Il est recommandé de commencer le traitement par glimépiride à la posologie de 1 mg par jour. En fonction de la réponse obtenue, la dose peut être augmentée par paliers successifs, comme indiqué précédemment.

Relais de l'insuline par AMAREL

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type 2 équilibrés par l'insuline, un relais par AMAREL peut être indiqué.

Ce relais doit être réalisé sous stricte surveillance médicale.

Populations particulières

Patients avec insuffisance rénale ou hépatique : voir rubrique 4.3.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du glimépiride chez les patients de moins de 8 ans. Chez les enfants de 8 à 17 ans, les données sur l'utilisation du glimépiride en monothérapie sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

L'utilisation du glimépiride n'est pas recommandée dans la population pédiatrique étant donné l'absence de données suffisantes de tolérance et d'efficacité.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler sans croquer avec un peu de liquide.

4.3. Contre-indications

AMAREL ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Diabète de type I,
- Coma diabétique,
- Acido-cétose,
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

AMAREL 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 AMAREL 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 adrénergique peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmies cardiaques.

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

Les symptômes disparaissent en général après absorption d'hydrates de carbone (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 peuvent 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 d'hydrates de carbone,
- Consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas,
- Insuffisance rénale,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Surdosage en AMAREL,
- 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 4.5).

Le traitement par AMAREL 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 AMAREL. Dans des situations de stress (accidents, opérations graves, infections avec fièvre, etc...), un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.
Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'AMAREL 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.
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.
Excipients à effet notoire

- Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

- Sodium

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

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'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 AMAREL 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 oxyphenbutazone,
- Insuline et antidiabétiques oraux, telle que la 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,
- 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.

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 :

- Les antagonistes des récepteurs H2, les bêta-bloquants, la clonidine et la réserpine peuvent provoquer une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant.
- Sous l'influence des médicaments sympatholytiques tels que bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine, les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents.
- La prise d’alcool peut exacerber ou atténuer l’effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

Le glimépiride peut exacerber 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’a été observée lorsque le glimépiride a 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 des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. La glycémie doit 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 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 reproductive probablement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride (voir rubrique 5.3).

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.

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. Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, rapportés lors des études cliniques et basés sur les données disponibles avec le glimépiride et les autres sulfonylurées, sont listés ci-dessous par classe de système d’organes et suivant un ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ? 1/10 ; fréquent : ? 1/100 à 1/10 ; peu fréquent : ? 1/1 000 à 1/100 ; rare ? 1/10 000 à 1/1 000 ; très rare : 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

Atteintes hématologiques

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

- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes à 10 000/mm^3 ou 10 giga/l) et purpura thrombocytopénique.

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 sulfonylurées, 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 (cf. rubrique 4.4).

Troubles visuels

- 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.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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.

Un surdosage aigu ainsi qu'un traitement à long terme avec une dose trop élevée de glimépiride peuvent entraîner une hypoglycémie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Conduite à tenir

Dès qu'un surdosage d'AMAREL est découvert, un médecin doit être prévenu sans tarder. Le patient doit immédiatement prendre du sucre, si possible, sous forme de glucose, à moins qu'un médecin n'ait déjà pris en charge le traitement du surdosage. Une surveillance attentive est nécessaire jusqu'à ce que le médecin s’assure que le patient est hors de danger. Il faut se rappeler que l'hypoglycémie peut réapparaître après la récupération initiale.

En cas d’épisode léger d’hypoglycémie, le traitement initial consiste à administrer du glucose par voie orale. Les réactions hypoglycémiques sévères nécessitent un traitement immédiat.

Les surdosages importants d'AMAREL et les réactions sévères avec des signes tels qu'une perte de conscience ou d'autres troubles neurologiques graves sont des urgences médicales et nécessitent un traitement immédiat. L'admission à l'hôpital dans un service de soins intensifs est indiquée.

Dans le cas où d'importantes quantités d’AMAREL seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué dans l’heure suivant l’ingestion, suivi de charbon actif, de sulfate de sodium et d’octréotide.

Commencer l’administration de glucose dès que possible, si nécessaire, par une injection intra-veineuse en bolus de 50 ml d'une solution à 50 %, suivie d'une solution à 10 % en perfusion sous contrôle strict de la glycémie pendant au moins 24 heures. Alternativement, chez les adultes, l'administration de glucagon peut être envisagée. Poursuivre par un traitement symptomatique.

Dans les cas sévères avec une évolution prolongée, l'hypoglycémie, ou le risque de rechuter en hypoglycémie, peut persister pendant plusieurs jours.

Lors du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'AMAREL 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

Classe pharmacothérapeutique : Antidiabétiques excluant les insulines : sulfonylurées, code ATC : A10BB12.

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant.

Mécanisme d'action

Le glimépiride 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.

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 nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant chez des sujets sains 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.

5.2. 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_{max}) 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_{max} 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.

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 jeun (4 enfants âgés de 10-12 ans et 26 adolescents âgés de 12-17 ans), a montré que les AUC(0-dernier), C_{max} et t½ moyens étaient similaires à ceux observés précédemment chez l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets précliniques 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, des études de toxicité après administration répétées, des études de génotoxicité, de carcinogénicité et des études de toxicité sur la reproduction.

Les effets indésirables observés dans les études de toxicité sur la reproduction (études d'embryotoxicité, de tératogénicité, et de toxicité sur le développement fœtal) sont considérés

comme secondaires aux effets hypoglycémiants induits par le produit chez les mères et les nouveau-nés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone 25000, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l’abri de l’humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 et 300 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 366 852-0 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 342 103-8 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 366 853-7 6 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 366 854-3 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 366 856-6 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 560 087-4 2 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I