ANSM - Mis à jour le : 25/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLIMEPIRIDE SANDOZ 4 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glimépiride..... 4 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 135.1 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé bleu, légèrement chiné, oblong, plat, avec des bords biseautés avec la gravure "G4" sur l'une des faces et une barre de cassure sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales. Lorsqu'un dosage plus faible est disponible son utilisation doit être privilégiée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

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

La posologie initiale de glimépiride est de 1 mg par jour. Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie doit être utilisée en traitement d'entretien.

Il existe plusieurs dosages de comprimés adaptés aux différentes posologies.

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 par 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 la metformine à la dose quotidienne maximale, 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, en fonction de l'équilibre métabolique recherché, jusqu'à la dose quotidienne maximale. L'association doit être débutée sous surveillance médicale étroite.

Chez les patients insuffisamment équilibrés par glimépiride à la dose quotidienne maximale, un traitement par l'insuline peut être initié si nécessaire. Tout en maintenant la posologie du glimépiride, l'insulinothérapie sera débutée à faible dose et sera adaptée en fonction de l'équilibre métabolique recherché. L'association à l'insuline devra être instaurée sous surveillance médicale étroite.

En règle générale, une prise unique quotidienne de glimépiride suffit. Il est recommandé de prendre le médicament peu de temps avant ou pendant un petit-déjeuner substantiel ou - si le patient ne prend pas de petit-déjeuner - peu de temps 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 de glimépiride 1 mg, cela indique qu'il peut être uniquement traité par un régime alimentaire adapté.

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 doivent alors être envisagées.

Une modification de la posologie peut être également nécessaire s'il y a une modification du poids ou du mode de vie du patient, ou apparition de facteurs susceptibles d'augmenter les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par glimépiride

Le relais d'un antidiabétique oral par glimépiride peut généralement être réalisé. Lors du passage au glimépiride, le dosage 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 de minimiser le risque d'hypoglycémies liées à l'effet additif.

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 glimépiride

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

Ce relais doit être réalisé sous surveillance médicale étroite.

Populations particulières

Patients en insuffisance rénale ou hépatique

Voir rubrique 4.3.

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- diabète de type 1,
- coma diabétique,
- acidocétose,
- insuffisance rénale ou hépatique sévère. Dans ces situations, un relais par l'insuline est nécessaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

En cas de repas pris à horaires irréguliers ou de saut d'un repas, le traitement par glimépiride peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie incluent : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, altération de la concentration, de la vigilance et du temps de réaction, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, sensations vertigineuses, sensation d'impuissance, perte de la maîtrise de soi, délire, convulsions, perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être également observés comme la sudation, la peau moite, l'anxiété, la tachycardie, l'hypertension, les palpitations, l'angine de poitrine et les arythmies cardiaques.

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

Les symptômes peuvent presque toujours être contrôlés par absorption immédiate de glucides (sucre).

Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet.

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

Une hypoglycémie sévère ou prolongée, contrôlée seulement temporairement par une absorption de sucre, nécessite un traitement médical immédiat et, occasionnellement, une hospitalisation.

Les facteurs favorisant l'hypoglycémie incluent :

- le refus ou (plus fréquemment chez les patients âgés) l’incapacité du patient à coopérer,
- la malnutrition, les horaires irréguliers des repas, le saut de repas, ou les périodes de jeûne,
- les modifications du régime alimentaire,
- le déséquilibre entre exercice physique et prise de glucides,
- la consommation d'alcool, en particulier en l'absence de repas,
- l’insuffisance rénale,
- l’insuffisance hépatique grave,
- le surdosage en glimépiride,
- les anomalies non corrigées du système endocrinien affectant le métabolisme des glucides ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisance antéhypophysaire ou surrénalienne),
- l’administration concomitante de certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Le traitement par glimépiride nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, le dosage du taux d'hémoglobine glyquée 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 glimépiride.

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

Aucune expérience n’a été acquise concernant l'utilisation de glimépiride chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère ou 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.

Ce médicament contient du lactose et du sodium.

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c’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 certains autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non souhaitée de l'effet hypoglycémiant du glimépiride. Ainsi, la

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

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

Les résultats publiés d'une étude d'interaction réalisée *in vivo* montrent que l'aire sous la courbe (ASC) du glimépiride est quasiment doublée en présence de fluconazole, l'un des inhibiteurs du CYP2C9 les plus puissants.

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

Une potentialisation de l'effet hypoglycémiant et donc, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir quand l'un des médicaments suivants est pris, par exemple :

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

Une diminution de l'effet hypoglycémiant et donc, une augmentation des taux sanguins de glucose peut survenir quand l’un des médicaments suivants est pris, par exemple :

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

Les anti-H2, les bêta-bloquants, la clonidine, et la réserpine peuvent entraîner soit une potentialisation, soit une diminution de l'effet hypoglycémiant.

Sous l'influence de médicaments sympatholytiques comme les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine ou la réserpine, les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents.

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

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

Le 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.

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. Afin d'éviter un risque tératogène, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant la grossesse. Dans de telles circonstances, l’utilisation d’insuline est requise. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Risque lié au glimépiride

Il n’y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du glimépiride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction 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 d'une grossesse lors du traitement par glimépiride, le traitement doit être remplacé le plus rapidement possible par de l’insuline.

Allaitement

L’excrétion du glimépiride dans le lait maternel humain n'est pas connue. Chez la rate, le glimépiride est excrété dans le lait maternel. Etant donné que d'autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel humain et compte tenu du risque d'hypoglycémie chez les enfants allaités, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par le glimépiride.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n’est disponible.

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

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

La capacité du patient à se concentrer ou à réagir peut être altérée du fait de l'hypoglycémie ou de l’hyperglycémie ou, par exemple, en raison de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont nécessaires (comme par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter les hypoglycémies en conduisant. Ceci est particulièrement important chez les patients chez qui les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez les patients qui présentent des épisodes hypoglycémiques fréquents. Dans ces circonstances, il convient d’examiner si la conduite de véhicule ou l’utilisation de machines est recommandée ou non.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants observés au cours des études cliniques avec du glimépiride et d'autres sulfonylurées sont classés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence décroissante :

- très fréquent (?1/10),
- fréquent (?1/100 à 1/10),
- peu fréquent (?1/1000 à 1/100),
- rare (?1/10 000 à 1/1000),
- très rare (1/10 000),
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, érythropénie, anémie hémolytique et pancytopénie, qui sont, en général, réversibles à l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : thrombopénie sévère avec un taux de plaquettes inférieur à 10 000/µl et un purpura thrombopénique.

Affections du système immunitaire

Très rare : vascularite leucocytoclastique, réactions légères d'hypersensibilité pouvant évoluer vers des réactions graves avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : hypoglycémie.

Ces réactions hypoglycémiques apparaissent le plus souvent immédiatement, peuvent être sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. La survenue de telles réactions dépend, comme pour tout traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et la dose de l'hypoglycémiant (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

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

Affections gastro-intestinales

Rare : dysgueusie.

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

Affections hépatobiliaires

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

Fréquence indéterminée : élévation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : alopécie.

Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité cutanée peuvent survenir comme un prurit, des éruptions cutanées, une urticaire et une photosensibilité.

Investigations

Rare : prise de poids.

Très rare : sodium sanguin diminué.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : 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.

Prise en charge

Dès qu'un surdosage de GLIMEPIRIDE SANDOZ 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 de GLIMEPIRIDE SANDOZ 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 de GLIMEPIRIDE SANDOZ seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué dans l’heure suivant l’ingestion, suivi par l’administration 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.

Population pédiatrique

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiabétique excluant les insulines, 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

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 extra-pancréatiques.

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 néoglucogenèse.

Action générale

Chez les personnes saines, 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 effet hypoglycémiant faible, mais significatif chez le sujet sain et ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

Utilisation en association à un traitement par metformine

Une étude clinique a montré que chez des patients insuffisamment équilibrés par la metformine à la dose maximale tolérée, l'association au glimépiride entraînait un meilleur contrôle glycémique par rapport à la metformine seule.

Utilisation 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 était plus faible avec l'association.

Populations particulières

Population pédiatrique

Un essai clinique contrôlé (glimépiride jusqu'à 8 mg par jour ou metformine jusqu'à 2000 mg par jour) d'une durée de 24 semaines a été réalisé chez 285 enfants diabétiques de type 2 (âgés de 8 à 17 ans).

Le glimépiride et la metformine ont entraîné une diminution significative de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale [glimépiride : -0,95 (écart type : 0,41) et metformine : -1,39 (écart type : 0,40)]. Cependant le glimépiride n'a pas atteint le critère de non-infériorité par rapport à la metformine dans la modification moyenne de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. La différence entre les traitements a été 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 marge de non infériorité de 0,3 %.

Comparés aux adultes, aucun nouveau problème de sécurité d'emploi n'a été rapporté chez les enfants diabétiques de type 2, suite à l'administration de glimépiride. Aucune donnée à long terme d'efficacité et de sécurité d'emploi n'est disponible chez le patient pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du glimépiride après une administration par voie orale est totale. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative ; seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte environ 2h30 après la prise (en moyenne 0,3 µg/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 (ASC).

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 observée chez des sujets sains.

Population pédiatrique

Une étude évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance d'une dose unique de 1 mg de glimépiride après absorption de nourriture chez 30 enfants diabétiques de type 2 (4 enfants âgés de 10 à 12 ans et 26 enfants âgés de 12 à 17 ans) a montré des valeurs moyennes d'ASC ($_{0-T}$), C_{max} et $t_{1/2}$ similaires à celles précédemment observées chez l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 précliniques sont basées sur des études pharmacologiques usuelles de sécurité d'emploi : études après administration 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 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 K30, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, carmin indigo (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes : 2 ans.
Flacons : 2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes transparentes en PVC/PE/PVDC/Aluminium ou en flacon blanc en PP (polypropylène) avec couvercle en PEBD ou PEMD et insérés dans un étui en carton ou en flacon blanc en PP (polypropylène) avec couvercle en PEBD ou PEMD.

Présentations :

Plaquettes : 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120, 180, 200 comprimés.
Flacons : 100, 250 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 374 812 4 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 374 813 0 4 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 374 925 3 9 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 568 600 2 9 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

- 34009 577 466 3 6 : 180 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 577 468 6 5 : 200 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/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.