

**Irys 6 mg**

**Glimépiride**

**Boite de 90 comprimés pelliculés sécables**

**Résumé des Caractéristiques du Produit**

**Irys 6 mg**

**Glimépiride**

**Boite de 90 comprimés pelliculés sécables**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Irys 6 mg, comprimés pelliculés sécables

## **2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE**

Chaque comprimé contient 6 mg de glimépiride.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé sécable

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1- Indications thérapeutiques**

Ce médicament est indiqué dans le diabète sucré non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, 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 :

# **Irys 6 mg**

## **Glimépiride**

### **Boite de 90 comprimés pelliculés sécables**

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

Les besoins en Irys 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.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

#### *Relais d'un autre antidiabétique oral par Irys*

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

Pour le passage à Irys, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte.

Dans certains cas, en particulier avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits, risquant d'entraîner une hypoglycémie.

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

#### *Relais de l'insuline par Irys*

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

Ce relais doit être réalisé sous stricte surveillance médicale.

#### *Populations particulières*

Utilisation chez l'insuffisant rénal 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 entiers avec un peu de liquide.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boîte de 90 comprimés pelliculés sécables

#### 4.3- Contre-indications :

Irys 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 insulino-dépendant,
- coma diabétique,
- acido-cétose,
- insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline.

#### 4.4- Mise en garde spéciales et précaution d'emploi

Irys 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 Irys 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 adrénurgique peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

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.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boîte de 90 comprimés pelliculés sécables

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 Irys,
- 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 Irys 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 Irys. 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 d'Irys 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 sulfamides hypoglycémiant doit être envisagé.

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

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

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

La prise simultanée d'Irys 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 Irys 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 oxyphénbutazone,
- 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, sulfapyrazone,
- sympatholytiques,
- cyclophosphamide, trophosphamide et iphosphamides,
- miconazole, fluconazole,

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

- 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,
- thyromimétiques, glucocorticoïdes,
- dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine,
- adrénaline et sympathicomimétiques,
- acide nicotinique (forte posologie)et dérivés de l'acide nicotinique,
- laxatifs (usage à long terme),
- phénytoïne, diazoxide,
- glucagon, barbituriques et rifampicine,
- acétazolamide.

Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

- anti-H2,
- béta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus les signes de contre-régulation adrénargique à l'hypoglycémie peuvent être diminuésou absents sous l'influence desmédicaments sympatholytiques,
- la prise d'alcool peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

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

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

#### **4.6- Grossesse et allaitement:**

##### 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

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

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 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.

#### **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 :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$  ; rare  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$  ;

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

très rare : < 1/10000 ; 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<sup>3</sup> 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.

#### **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.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

#### Autres effets indésirables

Très rare : hyponatrémie.

#### **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.

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.

##### Conduite à tenir

En cas de surdosage important (grave), une hospitalisation dans une unité de soins intensifs s'impose. Une administration de glucose doit être commencée dès que possible en commençant, si besoin est, par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie d'une solution à 10 % en perfusion sous contrôle strict de la glycémie. Poursuivre ensuite par un traitement symptomatique.

Lors du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'Irys 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 :**

**Groupe pharmacothérapeutique :** antidiabétiques excluant les insulines : sulfamides, dérivés de l'urée.

**Code ATC :** A10B B12

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

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

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.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boîte de 90 comprimés pelliculés sécables

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 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.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

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<sub>max</sub>) 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<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.

# Irys 6 mg

## Glimépiride

### Boite de 90 comprimés pelliculés sécables

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.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les effets observés chez l'animal ont peu de signification chez l'homme, 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-clinique sont basées sur des études usuelles de pharmacologie de sécurité, des études après administrations répétées, des études de génotoxicité, de 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.

## **6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1- Liste des excipients :**

Cellulose microcristalline,

Lactose monohydrate,

**Irys 6 mg**

**Glimépiride**

**Boite de 90 comprimés pelliculés sécables**

glycolate sodique d'amidon,

crospovidone,

polyvinylpyrrolidone,

Stéarate de magnésium,

Opadray II orange,

Eau purifié.

**6.2 – Incompatibilité**

Sans objet.

**6.3- Durée de conservation**

24 mois

**6.4- Précautions particulières de conservation :**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**6.5- Nature et contenu de l'emballage extérieur:**

Blistère Aluminium /PVC transparent, boite de 90 comprimés pelliculés sécables.

**6.6- Précautions particulières d'élimination et de manipulation :**

Pas d'exigences particulières.

**7- TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :**

Les laboratoires MédiS, Route de Tunis – Km 7 – BP 206 – 8000 Nabeul – Tunisie

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

\*\*\*\*\*

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

.....

**Irys 6 mg**

**Glimépiride**

**Boite de 90 comprimés pelliculés sécables**

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

05/2016

**11. DOSIMETRIE**

<Sans objet.>

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

<Sans objet.>

**13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

<Tableau A> liste I