

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AMARYL**[®]

(glimépiride)

Comprimés à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg

Norme du fabricant

Hypoglycémiant oral (sulfonylurée)

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
29 décembre 2016

N° de contrôle de la préparation : 198596

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

AMARYL®

(glimépiride)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimés à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section portant sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AMARYL (glimépiride) est indiqué pour :

- AMARYL (glimépiride) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à l'exercice physique et à la perte pondérale dans le but d'abaisser la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas à eux seuls de rétablir l'équilibre glycémique.
- AMARYL peut être utilisé en association avec la metformine lorsque l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie à des patients soumis à un régime alimentaire et à un programme d'exercice physique ne permet pas de rétablir l'équilibre glycémique.
- AMARYL est également indiqué en association avec l'insuline dans le but d'abaisser la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique associés à un hypoglycémiant oral ne permettent pas de rétablir l'équilibre glycémique.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants souffrant de diabète de type 2.

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a pas noté de différences significative au chapitre de la pharmacocinétique du glimépiride entre le groupe de patients de moins de 65 ans et le groupe de patients de plus de 65 ans. Les patients âgés sont particulièrement susceptibles à la réduction des

taux de sucre sanguins par les hypoglycémiantes (voir les sections **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypoglycémie et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

CONTRE-INDICATIONS

AMARYL (glimépiride) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Diabète de type 1 (auparavant appelé diabète insulino-dépendant ou DID);
- Hypersensibilité ou allergie connue à AMARYL, aux sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament (pour obtenir une liste complète, voir la section de la monographie de produit portant sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.) ;
- Acidocétose diabétique, accompagnée ou non de coma; cet état doit être traité par insulinothérapie;
- Grossesse ou allaitement.

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'utilisation d'AMARYL chez les patients qui présentent une altération grave de la fonction hépatique ou chez ceux qui sont sous dialyse. On doit opter pour une insulinothérapie chez les patients qui présentent une altération grave de la fonction hépatique ou rénale pour obtenir un contrôle métabolique optimal.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'emploi d'AMARYL (glimépiride) doit être considéré comme un traitement qu'il faut adjoindre à un régime alimentaire adéquat et non comme substitut à ce régime.

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémiantes oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. C'est pourquoi il est important de surveiller les patients régulièrement par des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire qui doivent inclure une mesure de la glycémie et des dosages de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}), pour déterminer la posologie minimale efficace et pour déceler tout échec primaire (c'est-à-dire un abaissement insuffisant de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée) ou tout échec secondaire (c'est-à-dire une perte progressive de l'équilibre glycémique après une période initiale de stabilisation). La fréquence d'échec primaire varie grandement selon le choix du patient et sa capacité de se conformer au régime alimentaire et au programme d'exercice. Les causes d'échec secondaire sont multifactorielles et peuvent inclure

une insuffisance progressive des cellules β ainsi que d'autres facteurs diabéto-gènes exogènes comme l'obésité, la maladie, les traitements médicamenteux ou une tachyphylaxie aux sulfonyles. Si l'on constate l'épuisement de l'effet hypoglycémiant d'une sulfonyle, on devra envisager l'administration d'un autre type de médicament antidiabétique pris par voie orale, bien qu'il faille souvent recourir à l'insulinothérapie dans de tels cas. Il arrive que certains patients qui ne répondent pas de façon optimale à une sulfonyle, ou qui présentent un échec thérapeutique primaire ou secondaire, répondent bien à un autre agent de cette même classe.

Au moment d'amorcer le traitement d'un diabète de type 2, on doit avant tout privilégier les mesures thérapeutiques non médicamenteuses (régime alimentaire, exercice physique et perte pondérale). Chez les patients diabétiques obèses, la restriction calorique, la perte pondérale et l'exercice physique sont indispensables. Un régime alimentaire approprié couplé à un programme d'exercice peuvent à eux seuls permettre de maîtriser adéquatement la glycémie et les symptômes d'hyperglycémie. En plus de prescrire un programme d'exercice physique, on devra évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire et prendre les mesures correctives qui s'imposent dans la mesure du possible.

Sélection des patients et suivi

La sélection des patients est importante. Les patients les plus susceptibles de bien répondre à un traitement par les sulfonyles sont les patients obèses ou dont le poids est normal, dont la maladie remonte à moins de 5 à 10 ans avant le début du traitement et qui ne présentent pas d'acidocétose. Il est essentiel de respecter scrupuleusement les directives alimentaires, d'adapter avec soin la posologie, de renseigner le patient sur les mesures à prendre en cas de réaction hypoglycémique et de le revoir régulièrement pour un examen complet.

Si les mesures non médicamenteuses ne parviennent pas à réduire les symptômes et (ou) à abaisser la glycémie, on doit envisager l'administration d'une sulfonyle par voie orale. Le médecin comme le patient doivent considérer l'emploi d'AMARYL (glimépiride) comme un traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique et non comme un traitement devant se substituer au régime alimentaire, au programme d'exercice et à la perte pondérale, ni comme une solution de facilité pour se soustraire aux restrictions alimentaires. De plus, la perte de l'équilibre glycémique chez les patients qui suivent un régime alimentaire et un programme d'exercice physique peut être passagère et ne nécessiter l'administration d'AMARYL (glimépiride) que pendant une courte période.

Appareil cardiovasculaire

À l'issue d'une étude réalisée par le *University Group Diabetes Program* (UGDP), on a émis l'hypothèse selon laquelle certains agents antidiabétiques de la classe des sulfonyles pouvaient augmenter la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les patients diabétiques, une population davantage exposée aux maladies cardiovasculaires. Cette observation n'a toutefois pas été corroborée par un essai clinique plus récent, le *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), qui a permis d'établir que le recours aux sulfonyles ou à l'insuline dans le but de maîtriser la glycémie de façon intensive n'a pas d'incidence sur la mortalité cardiaque. En dépit de la controverse entourant le protocole de ces études et l'interprétation des résultats, ces derniers incitent à la prudence, surtout chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et présentant un risque élevé.

On a rapporté, au cours des essais cliniques, une fréquence d'œdème périphérique plus élevée chez les patients traités à la fois par AMARYL et par l'insuline, que chez ceux traités uniquement par une insulinothérapie. On doit mentionner au patient qui reçoit ce traitement d'association qu'il doit aviser son médecin en cas d'œdème ou de gain de poids.

Système Endocrinien/Métabolisme

Perte de l'équilibre glycémique : Quel que soit le traitement antidiabétique, une perte de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'un stress tels une maladie pendant le traitement, une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez un patient jusqu'alors bien stabilisé. Dans ces circonstances, l'ajustement de la posologie d'AMARYL, l'ajout d'insuline au traitement par AMARYL ou même une monothérapie par l'insuline peuvent être indiqués. Chez de nombreux patients, on constate au fil du temps une diminution de l'efficacité des hypoglycémifiants oraux, dont AMARYL, à abaisser la glycémie au niveau désiré; cet effet peut être attribuable à l'aggravation du diabète ou à une perte de sensibilité au médicament. Ce phénomène, appelé échec secondaire du traitement, doit être distingué de l'échec primaire qui correspond à une inefficacité du médicament chez un patient dès la première administration. Si on ne parvient pas à atteindre les niveaux cibles de glycémie, ou encore, si on constate un échec secondaire de la monothérapie par AMARYL, on pourra ajouter au traitement de la metformine jusqu'à ce qu'on atteigne la dose maximale recommandée pour les 2 agents. En cas d'échec secondaire du traitement d'association par AMARYL et la metformine, on pourra amorcer un traitement d'association par AMARYL et l'insuline.

Hypoglycémie : Toutes les sulfonylurées peuvent provoquer une hypoglycémie grave, qui peut aussi être prolongée. Le risque d'hypoglycémie associé au AMARYL peut être encore plus marqué pendant les premières semaines de traitement, d'où la nécessité d'exercer une surveillance étroite et fréquente.

Les signes d'une hypoglycémie grave peuvent comprendre une désorientation, une perte de conscience et des convulsions. Le tableau clinique d'une attaque d'hypoglycémie grave peut ressembler à celui d'un accident vasculaire cérébral. On réduira ce risque en choisissant rigoureusement les patients, en ajustant soigneusement la posologie et en renseignant adéquatement le patient. Les patients âgés, affaiblis ou souffrant de malnutrition, de même que ceux qui souffrent d'une insuffisance surrénalienne, hypophysaire ou hépatique, sont particulièrement vulnérables aux effets hypoglycémifiants de ces substances. Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale risquent d'être plus sensibles aux effets hypoglycémifiants d'AMARYL. Chez ces patients, on recommande également d'amorcer le traitement avec une dose quotidienne de 1 mg puis d'adapter la posologie de façon appropriée. L'hypoglycémie peut être particulièrement difficile à déceler chez les patients âgés et ceux traités par des bêta-bloquants ou par d'autres agents sympatholytiques. Les risques d'hypoglycémie sont accrus en présence d'un apport calorique insuffisant, à la suite d'un exercice physique violent ou prolongé ou par l'ingestion d'alcool, ou encore lorsque d'autres médicaments ou substances exerçant un effet hypoglycémifiant sont administrés en concomitance avec AMARYL (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**). Au cours des essais cliniques, on a relevé une fréquence d'hypoglycémie plus élevée chez les

patients recevant un traitement d'association par AMARYL et l'insuline que chez ceux traités par une monothérapie.

Si de tels facteurs de risque d'hypoglycémie sont présents, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie d'AMARYL ou tout le traitement du diabète. Cela s'applique également chaque fois que des maladies surviennent pendant le traitement ou que le mode de vie du patient change (voir la section **POSOLOGIE et ADMINISTRATION**).

Une hypoglycémie grave exige un traitement immédiat. Même si des contre-mesures réussissent initialement, l'hypoglycémie peut revenir. Par conséquent, le patient doit rester sous observation étroite.

Système sanguin

Des notifications spontanées de cas de thrombocytopénie grave avec une numération plaquettaire inférieure à 10 000/ μ L et des cas de purpura thrombocytopénique ont été rapportés après la commercialisation du produit (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Appareil circulatoire**).

Chez le patient présentant un déficit en G6PD, la prise de sulfonylurées peut provoquer une anémie hémolytique. Comme AMARYL est une sulfonylurée, on doit se montrer prudent en cas de déficit en G6PD et envisager le recours à un médicament d'une autre classe.

Système immunitaire

Les personnes allergiques aux autres dérivés des sulfonamides peuvent développer une réaction allergique à AMARYL (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés après la commercialisation du produit chez des patients traités par AMARYL, y compris des réactions graves, tels réaction anaphylactique, œdème de Quincke et syndrome de Stevens-Johnson. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut rapidement cesser le traitement par AMARYL, évaluer les autres causes potentielles de la réaction et amorcer un autre traitement antidiabétique.

Fonction rénale

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, la dose initiale, les paliers d'augmentation, et la dose d'entretien doivent être ajustés de façon prudente afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a été effectuée chez la femme enceinte. Cependant, si l'on se fie aux résultats des études réalisées chez l'animal, les femmes enceintes ne devraient pas prendre AMARYL (glimépiride). Des données récentes portent à penser que des taux de glucose

anormaux durant la grossesse sont associés à une fréquence plus élevée d'anomalies congénitales. Des spécialistes, notamment de l'Association canadienne du diabète et de l'Association médicale canadienne, recommandent l'administration d'insuline durant la grossesse pour maintenir une glycémie aussi normale que possible.

Effets tératogènes : Le glimépiride n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat à la suite de l'administration par voie orale de 4 000 mg/kg de poids corporel (soit environ 4 000 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée en fonction de la surface corporelle) ni chez le lapin, à des doses allant jusqu'à 32 mg/kg de poids corporel (soit environ 60 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée en fonction de la surface corporelle). Le glimépiride s'est accompagné de morts fœtales intra-utérines chez des rates ayant reçu des doses aussi faibles que 50 fois la dose humaine établie en fonction de la surface corporelle et chez des lapines ayant reçu des doses aussi faibles que 0,1 fois la dose humaine établie en fonction de la surface corporelle. Cette fœtotoxicité, observée uniquement à des doses provoquant une hypoglycémie maternelle, a été relevée également avec d'autres sulfonyles et résulterait directement de l'action pharmacologique (hypoglycémiant) du glimépiride.

Effets non tératogènes : Dans certaines des études pratiquées chez le rat, on a observé des anomalies du squelette, plus précisément un raccourcissement, un épaississement et une courbure de l'humérus, au cours de la période postnatale dans la progéniture des femelles exposées à de fortes doses de glimépiride durant la gestation et l'allaitement. Le glimépiride s'est retrouvé à de fortes concentrations dans le sérum et le lait des femelles et dans le sérum des petits. On a attribué ces anomalies du squelette à l'allaitement par des mères exposées au glimépiride.

On a rapporté une hypoglycémie marquée et prolongée (de 4 à 10 jours) chez les nouveau-nés de mères traitées par une sulfonyle au moment de leur accouchement. Ce phénomène a été observé plus souvent à la suite de l'administration d'agents dotés d'une longue demi-vie. Les patientes qui planifient une grossesse devraient consulter leur médecin en vue d'une substitution de leur traitement par une insulinothérapie pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement.

Femmes qui allaitent :

Dans le cadre des études de reproduction effectuées chez le rat, on a retrouvé le glimépiride à des concentrations importantes dans le sérum et le lait maternel des femelles, de même que dans le sérum des rats. Même si on ne sait pas si AMARYL est excrété dans le lait maternel de la femme, on sait que d'autres sulfonyles le sont. Étant donné le risque de provoquer une hypoglycémie chez le nourrisson, et compte tenu des effets observés chez les animaux allaités, les mères qui allaitent doivent cesser de prendre AMARYL. Si la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par le régime alimentaire et l'exercice physique après l'interruption du traitement par AMARYL, on devra envisager l'insulinothérapie (voir la section **Femmes enceintes** – Effets non tératogènes).

Enfants :

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

Personnes âgées :

On n'a pas noté de différences significatives au chapitre de la pharmacocinétique du glimépiride entre le groupe de patients de moins de 65 ans et le groupe de patients de plus de 65 ans. Les patients âgés sont particulièrement susceptibles à la réduction des taux de sucre sanguins par les hypoglycémiantes (voir les sections **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypoglycémie et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La glycémie à jeun doit être vérifiée à intervalles réguliers pour évaluer la réponse thérapeutique. On devra aussi mesurer le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}), habituellement à intervalles de 3 à 6 mois, pour s'assurer de l'équilibre glycémique à long terme avec plus de précision.

La fonction hépatique doit être évaluée avant le début du traitement, et de façon périodique chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, le glucose sanguin et urinaire doit être surveillé sur une base régulière.

Les patients âgés (mal nourris ou présentant une altération de la fonction hépatique, rénale ou surrénalienne) nécessitent une surveillance et des soins particuliers sur une base périodique.

L'évaluation périodique de l'état cardiovasculaire, ophtalmique, hématologique, rénal et hépatique du patient est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité d'AMARYL a été évalué lors d'essais cliniques, ainsi qu'au cours d'une période de surveillance postcommercialisation. Dans le cadre des essais comparatifs, 2 013 patients ont été exposés à AMARYL aux États-Unis, 1 489 en Europe, et 783 au Japon. Plus de 1 800 de ces patients ont été traités pendant au moins 1 an.

La fréquence globale d'hypoglycémie chez les patients traités par AMARYL s'est établie à 14 % environ au cours d'essais comparatifs avec placebo, la fréquence des réactions hypoglycémiques ayant varié entre 2,1 % et 3,1 % lors de 2 essais de longue durée très rigoureux et des réactions hypoglycémiques ayant été rapportées chez 22 % et 51 % des patients respectivement lors d'essais cliniques dont le protocole prévoyait l'administration concomitante d'AMARYL et de metformine ou d'insuline.

Les effets indésirables survenus le plus souvent lors des essais comparatifs avec placebo réalisés aux États-Unis ont été les suivants : étourdissements (1,7 %), asthénie (1,6 %), céphalées (1,5 %) et nausées (1,1 %).

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec AMARYL :

Hypoglycémie grave pouvant être prolongée, voire potentiellement fatale (voir la section **SURDOSAGE**).

Atteinte de la fonction hépatique (p. ex., avec cholestase et ictère), ainsi qu'hépatite pouvant évoluer en une insuffisance hépatique potentiellement fatale.

Réactions cutanées graves avec dyspnée et hypotension, évoluant parfois vers un état de choc.

Une agranulocytose ou une pancytopenie peuvent apparaître. En outre, des cas graves de thrombocytopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 10 000/ μ L et des cas de purpura thrombocytopénique ont été signalés.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

La fréquence globale d'hypoglycémie chez les patients traités par AMARYL (glimépiride) au cours d'essais comparatifs s'est établie à 14 % environ comparativement à 2 % pour le placebo. Dans 2 essais de longue durée (2 à 2,5 ans) très rigoureux, la fréquence des réactions hypoglycémiques a varié entre 2,1 % et 3,1 %. Au cours des essais cliniques dont le protocole prévoyait l'administration concomitante d'AMARYL et de metformine ou d'insuline, on a rapporté des réactions hypoglycémiques chez 22 % et 51 % des patients respectivement.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables (autres que l'hypoglycémie) ayant un lien de causalité possible ou probable avec le médicament expérimental, survenus chez plus de 1 % des patients traités par AMARYL au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo réalisés aux États-Unis.

Effets indésirables survenus chez > 1% des patients traités par AMARYL

	AMARYL		Placebo	
	N ^{bre} de patients (n = 746)	(%)	N ^{bre} de patients (n = 294)	(%)
Étourdissements	13	1,7	1	0,3
Asthénie	12	1,6	3	1,0
Céphalées	11	1,5	4	1,4
Nausées	8	1,1	0	0,0

Système endocrinien/métabolisme :

L'administration de sulfonylurées peut s'accompagner de porphyrie hépatique ou de réactions rappelant la réponse au disulfirame; ces réactions n'ont toutefois pas été rapportées avec AMARYL jusqu'à maintenant. On a signalé des cas d'hyponatrémie à la suite de l'administration du AMARYL et d'autres sulfonylurées, le plus souvent chez des patients qui suivaient d'autres traitements médicamenteux ou qui souffraient de maladies reconnues pour causer une hyponatrémie ou pour augmenter la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH). Aucun cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) n'a été signalé avec AMARYL, mais on a observé ce dérèglement à la suite de l'administration d'autres sulfonylurées ce qui suggère que ces composés peuvent accroître l'action périphérique (antidiurétique) de l'ADH ou en augmenter la sécrétion, ou exercer ces deux effets à la fois.

Appareil digestif :

Des troubles gastro-intestinaux comme les nausées ou la plénitude gastrique peuvent parfois se produire. On a également rapporté des vomissements, des douleurs gastro-intestinales et de la diarrhée. Cependant, la fréquence de ces réactions a été similaire à celle observée dans le groupe placebo. On a signalé dans de rares cas une hausse des taux des enzymes hépatiques. Les sulfonylurées, incluant AMARYL, peuvent aussi, dans des cas isolés, entraîner un dysfonctionnement hépatique (s'accompagnant p. ex. d'une cholestase et d'un ictère), ainsi qu'une hépatite pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique potentiellement fatale.

Peau et annexes cutanées :

Des réactions cutanées allergiques ou pseudoallergiques telles que prurit, éruptions cutanées, érythème, urticaire, vascularite et éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses ont été signalées chez moins de 1 % des patients. Ces réactions bénignes peuvent parfois évoluer en réactions graves, avec dyspnée et hypotension, pouvant aller jusqu'au choc. Elles peuvent aussi être passagères et disparaître en dépit de la poursuite du traitement par AMARYL. Par contre, si ces réactions cutanées persistent, on doit cesser l'administration du médicament. Par ailleurs, même si aucun cas de porphyrie cutanée tardive n'a été rapporté avec AMARYL, on en a déjà signalé avec des sulfonylurées.

Autres effets indésirables :

L'emploi d'AMARYL peut s'accompagner de troubles visuels, plus particulièrement de vue brouillée ou de troubles de l'accommodation, ou de ces 2 effets à la fois. Ces effets relèveraient des fluctuations de la glycémie et seraient plus marqués au début du traitement. Ces troubles affectent également les diabétiques non traités et le traitement peut en fait les atténuer. La fréquence de vue brouillée relevée au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo a été de 3,4 % dans le groupe placebo et de 1,7 % dans le groupe traité par AMARYL.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets cliniques indésirables survenus à une fréquence inférieure à 1 % chez les patients traités par AMARYL dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis sont présentés ci-dessous par système ou appareil.

Organisme entier : douleurs abdominales, anomalies des résultats de laboratoire et douleurs aux membres

Appareil cardiovasculaire : palpitations et vasodilatation

Appareil digestif : diarrhée, augmentation de l'appétit, dyspepsie, anorexie et douleurs gastro-intestinales

Métabolisme et nutrition : réactions hypoglycémiques et hyperglycémie

Système nerveux : tremblements, insomnie, transpiration profuse, nervosité, sécheresse de la bouche, bouffées vasomotrices et paresthésie

Peau et annexes cutanées : prurit et urticaire

Organes des sens : vue brouillée

Appareil génito-urinaire : pollakiurie et nycturie

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Hausse des concentrations sériques d'alanine-aminotransférase (ALT) :

Dans des essais sur AMARYL contrôlés par placebo, 1,9 % des sujets traités par AMARYL et 0,8 % des sujets ayant reçu un placebo ont eu une hausse des concentrations sériques d'ALT dépassant deux fois la limite supérieure de l'intervalle normal de référence.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, non observés au cours des essais cliniques, ont été signalés au cours de la période de surveillance post commercialisation :

Appareil circulatoire :

Des modifications du tableau hématologique sont possibles. De rares cas ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) de thrombocytopénie et des cas isolés ($< 1/10\ 000$) de leucopénie, d'anémie hémolytique, d'érythrocytopénie, de granulocytopénie, d'agranulocytose ou de pancytopénie peuvent survenir. Des cas graves de thrombocytopénie avec une numération plaquettaire inférieure à $10\ 000/\mu\text{L}$ et des cas de purpura thrombopénique ont été rapportés.

Système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité graves, y compris réaction anaphylactique, œdème de Quincke et syndrome de Stevens-Johnson.

Organes Sensoriels :

Dysgueusie

Peau :

Des cas isolés ($< 1/10\ 000$) de vascularite ou d'hypersensibilité à la lumière peuvent survenir. Alopecie.

Troubles métaboliques :

Prise de poids

Autres :

Des cas isolés (< 1/10 000) de baisse de la concentration sérique de sodium peuvent survenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

Le glimépiride est métabolisé par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2C9); il faut donc en tenir compte lorsqu'AMARYL est administré en association avec des inducteurs (comme la rifampicine) ou des inhibiteurs (comme le fluconazole) du CYP 2C9. Les polymorphismes génétiques du CYP2C9 peuvent réduire la clairance orale de AMARYL (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

La consommation d'alcool, tant aiguë que chronique, peut intensifier ou atténuer les effets hypoglycémisants d'AMARYL de façon imprévisible.

Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit les médicaments considérés comme étant contre-indiqués).

Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Ref	Effet	Remarques cliniques
Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	<p>↓ 34% de l'ASC moyenne de glimépiride</p> <p>↑ 34% de la CL/f moyenne de la glimépiride</p> <p>↓ 4% de la C_{max} moyenne de la glimépiride</p>	La glycémie et la concentration sérique du peptide C n'ont pas été modifiées et aucun symptôme d'hypoglycémie n'a été signalé. Une compilation des données provenant de divers essais cliniques a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif de glimépiride et d'acide acétylsalicylique ou d'autres salicylés ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique.
Colésévélam (séquestrant des acides biliaires)	EC	↓ 18 % de l'ASC du glimépiride lorsque pris en concomitance.	Le colésévélam se lie à AMARYL et réduit l'absorption de AMARYL dans l'appareil digestif. Lorsque le colésévélam est administré en concomitance avec le glimépiride, l'exposition totale du glimépiride est réduite, ce qui peut entraîner une hyperglycémie. Aucune interaction n'a été observée lorsqu'AMARYL était pris au moins quatre heures avant le colésévélam. Par conséquent, AMARYL doit être administré au moins quatre heures avant le colésévélam.
Cimétidine ou ranitidine	EC	Aucun effet significatif sur le plan clinique	L'administration concomitante de cimétidine (800 mg, 1 f.p.j.) ou de ranitidine (150 mg, 2 f.p.j.) et d'une dose orale unique de 4 mg d'AMARYL n'a pas modifié de façon majeure l'absorption ni la distribution du glimépiride, et on n'a pas observé non plus de changement de la symptomatologie hypoglycémique. Une compilation des données provenant de divers essais cliniques a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif, de glimépiride et d'antagonistes des récepteurs H ₂ ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique.
Propranolol	EC	<p>↑ 23 % de la C_{max} du glimépiride</p> <p>↑ 22 % de l'ASC du glimépiride</p> <p>↑ 15 % du T_{1/2} du glimépiride</p> <p>↓ 18 % de la CL/f du glimépiride</p>	La récupération des métabolites M1 et M2 dans l'urine n'a pas été modifiée. La pharmacodynamique du glimépiride est restée sensiblement la même chez les sujets sains recevant du propranolol et un placebo. Une compilation des données provenant de divers essais cliniques réalisés auprès de patients souffrant de diabète de type 2 a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif, de bêta-bloquants et de glimépiride ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique. Cependant, si le patient est traité par des bêta-bloquants, la prudence est de rigueur et les patients doivent être bien avertis des risques d'hypoglycémie.
Warfarine	EC	Aucun effet significatif sur le plan clinique	L'ajout d'AMARYL à raison de 4 mg, 1 f.p.j., n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques des énantiomères dextrogyre et lévogyre de la warfarine à la suite de l'administration d'une dose unique (25 mg) d'un mélange racémique de warfarine à des sujets sains. On n'a pas observé de modification de la liaison de la warfarine aux protéines plasmatiques. Le traitement par AMARYL s'est soldé par une diminution légère, mais statistiquement significative, de la réponse pharmacodynamique à la warfarine. Les

Dénomination commune	Ref	Effet	Remarques cliniques
			réductions de la surface moyenne sous la courbe du temps de prothrombine (TP) et de la valeur maximale de celui-ci durant le traitement par AMARYL ont été minimales (3,3 % et 9,9 %, respectivement) et sont vraisemblablement dénuées d'incidence clinique.
Ramipril	EC	Aucun effet significatif sur le plan clinique	Chez des sujets sains, la prise concomitante de ramipril à raison d'une dose de 5 mg, 1 f.p.j., n'a pas modifié la réponse du glucose, de l'insuline et du peptide C dans le sérum, ni du glucagon dans le plasma, à l'administration de 2 mg d'AMARYL. Aucun symptôme d'hypoglycémie n'a été rapporté. Une compilation des données provenant de divers essais cliniques réalisés auprès de patients souffrant de diabète de type 2 a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif, d'inhibiteurs de l'ECA et de glimépiride ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique.
Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P ₄₅₀	T	Interactions possibles	La phénytoïne, le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxen et l'acide méfénamique font partie des autres médicaments soumis au métabolisme de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P ₄₅₀ susceptibles d'entrer en interaction avec le glimépiride.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée sur les interactions médicamenteuses, une compilation des données provenant de divers essais cliniques a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif, de glimépiride et d'inhibiteurs calciques, d'œstrogènes, de fibrates, d'AINS, d'inhibiteurs de la HMG CoA réductase, de sulfamides ou d'hormones thyroïdiennes ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique.

Certains agents peuvent intensifier l'action hypoglycémiant des sulfonilurées, notamment les stéroïdes anabolisants et les hormones sexuelles mâles, les inhibiteurs de l'ECA, l'insuline et d'autres antidiabétiques oraux, les AINS et d'autres types d'agents qui se lient en forte proportion aux protéines plasmatiques, comme l'azapropazone, les sulfamides (p. ex. le sulfaphénazole), le chloramphénicol, la clarithromycine, les dérivés coumariniques, la cyclophosphamide, la disopyramide, le fényramidol, la fenfluramine, les fibrates, le fluconazole, la fluoxétine, la guanéthidine, l'ifosfamide, le miconazole, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'oxyphenbutazone, l'acide para-aminosalicylique, la pentoxifylline (à fortes doses par voie parentérale), le phénylbutazone, le probénécide, le propranolol, les quinolones, les salicylates, les antibiotiques sulfamides, la sulfinpyrazone et les tétracyclines.

Les patients traités par AMARYL qui reçoivent l'un ou l'autre de ces agents doivent être surveillés de près à la recherche de signes de réactions hypoglycémiques. Quand on cesse d'administrer un de ces médicaments à un patient traité par AMARYL, on doit surveiller de près les signes de perte de l'équilibre glycémique.

Certains médicaments peuvent causer une hyperglycémie et entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Ces agents comprennent notamment certains diurétiques, dont les dérivés thiazidiques, l'acétazolamide, les barbituriques, les corticostéroïdes, la diazoxide, l'épinéphrine et d'autres sympathomimétiques, le glucagon, l'isoniazide, les laxatifs (après un usage prolongé), l'acide nicotinique (à fortes doses), les œstrogènes et les progestatifs, les phénothiazines, la phénytoïne, la rifampine et les hormones thyroïdiennes. Les patients traités par AMARYL qui reçoivent l'un ou l'autre de ces agents doivent être surveillés de près à la recherche de signes de perte de l'équilibre glycémique. Inversement, on doit surveiller les réactions hypoglycémiques au moment où un patient traité par AMARYL cesse de prendre un de ces agents.

La prise concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂, de bêta-bloquants, de clonidine ou de réserpine et d'AMARYL peut augmenter ou, au contraire, diminuer l'effet hypoglycémiant.

Sous l'influence d'agents sympatholytiques, tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de contre-régulation adrénérgique accompagnant l'hyperglycémie peuvent être atténués, voire absents.

L'effet des dérivés coumariniques peut être potentialisé ou diminué.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des résultats d'épreuves de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

Conduite d'un véhicule ou opération de machinerie

La vigilance et le temps de réaction peuvent être diminués par une hypoglycémie ou une hyperglycémie, surtout au début ou à la suite d'une modification du traitement ou lorsqu'AMARYL n'est pas pris de façon régulière. Cela peut, par exemple, altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit mesurer périodiquement la glycémie à jeun et le taux d'HbA_{1c} chez chaque patient pour déterminer la dose minimale efficace, pour déceler un échec primaire – c'est-à-dire un abaissement insuffisant de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée – et pour déceler un échec secondaire – c'est-à-dire une perte de l'équilibre glycémique après une période initiale de stabilisation. Le dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) doit faire partie intégrante de la surveillance de la réponse thérapeutique.

Un traitement de courte durée par AMARYL (glimépiride) peut être suffisant pour corriger les déséquilibres glycémiques temporaires chez les patients qui parviennent habituellement à bien maîtriser leur glycémie par l'alimentation et l'exercice.

Selon la littérature publiée, les polymorphismes génétiques du CYP2C9 peuvent être associés à une réponse accrue à AMARYL. Un schéma posologique plus faible peut être envisagé chez les métaboliseurs lents (variante CYP2C9*3); toutefois, il faut noter que le schéma posologique approprié chez cette population de patients n'a pas encore été établi dans les essais sur les résultats cliniques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Posologie recommandée et modification posologique

Dose de départ habituelle

La dose de départ habituelle d'AMARYL recommandée en traitement initial est de 1 mg en une seule prise quotidienne (1 f.p.j.) à prendre au moment du petit-déjeuner ou du premier repas consistant de la journée. Chez les patients plus sensibles aux hypoglycémies, on devra adapter la posologie avec prudence (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'inobservance d'un schéma posologique approprié peut déclencher une réaction hypoglycémique. Le risque de réponse inadéquate au traitement est accru chez les patients qui ne se conforment pas aux directives relatives à l'alimentation, à la perte de poids, à l'exercice physique et au traitement médicamenteux.

On doit envisager d'adapter la posologie dans les cas suivants :

- variation de poids du patient,
- changement des habitudes de vie du patient ou autres facteurs risquant d'accroître sa sensibilité à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- AMARYL est administré avec d'autres médicaments (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Dose d'entretien habituelle

La dose d'entretien habituelle se situe entre 1 et 4 mg en une seule prise quotidienne (1 f.p.j.). La dose maximale recommandée est de 8 mg en une seule prise quotidienne (1 f.p.j.). Une fois atteinte la dose de 2 mg, toute augmentation subséquente ne doit pas excéder 1 mg à la fois toutes les 1 à 2 semaines en fonction de la réponse glycémique du patient. On doit vérifier l'efficacité à long terme du traitement par le dosage de l'HbA_{1c}, à intervalles de 3 à 6 mois par exemple.

Traitement d'association par AMARYL et la metformine

On peut avoir recours au traitement d'association par AMARYL et la metformine chez les patients qui ne répondent pas adéquatement à la dose maximale d'AMARYL ou encore chez ceux qui présentent un échec secondaire. Dans le cadre de ce traitement d'association, on peut équilibrer la glycémie en adaptant la posologie des deux médicaments, en s'efforçant de déterminer la dose minimale efficace pour chacun des deux médicaments. Le traitement d'association par AMARYL

et la metformine peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Les précautions habituelles sont de mise.

Traitement d'association par AMARYL et l'insuline

On peut avoir recours au traitement d'association par AMARYL et l'insuline chez les patients qui présentent un échec secondaire. La dose recommandée d'AMARYL est alors de 8 mg en une seule prise quotidienne (1 f.p.j.), à prendre avec le premier repas consistant de la journée. On doit amorcer l'insulinothérapie avec une faible dose et s'appuyer sur des mesures fréquentes de la glycémie à jeun pour augmenter la dose à intervalles d'environ une semaine. Une fois leur glycémie stabilisée, les patients qui reçoivent un traitement d'association devraient surveiller régulièrement eux-mêmes leur glycémie capillaire, de préférence tous les jours. Il peut être nécessaire de régler périodiquement la dose d'insuline durant le traitement d'entretien en fonction de la glycémie et du taux d'HbA_{1c}.

Populations particulières

L'administration d'AMARYL n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou qui allaitent, ni chez les enfants. Chez les malades âgés, affaiblis ou sous-alimentés, ou chez ceux qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale, on doit faire preuve de circonspection en déterminant la dose initiale, les augmentations de dose et la dose d'entretien pour éviter les réactions hypoglycémiques (voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**, et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme**).

Remplacement d'un hypoglycémiant oral par AMARYL

Il n'y a pas d'équivalence posologique précise entre AMARYL et les autres hypoglycémiant oraux. Lorsqu'on substitue AMARYL à un autre hypoglycémiant oral, il est recommandé de suivre la même procédure que pour l'instauration du traitement par AMARYL, soit de commencer par une dose quotidienne de 1 mg. La puissance et la durée d'action du ou des médicament(s) antidiabétique(s) précédent(s) doivent être prises en considération. On doit être très attentif au risque d'hypoglycémie chez les patients qui abandonnent une sulfonylurée à longue demi-vie (comme le chlorpropamide) pour la remplacer par AMARYL et les surveiller étroitement (durant 1 à 2 semaines) en raison du chevauchement possible des effets thérapeutiques.

Il peut être nécessaire de pratiquer une fenêtre thérapeutique de quelques jours afin d'éviter l'addition des effets des produits, ce qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

Administration

Les comprimés AMARYL doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ un demi-verre), sans être mâchés.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Il faut signaler au patient de ne pas prendre 2 doses en même temps.

SURDOSAGE

Le surdosage avec les sulfonylurées, incluant AMARYL (glimépiride), peut provoquer une hypoglycémie. Les réactions hypoglycémiques bénignes, qui ne s'accompagnent pas d'une perte de conscience ou d'anomalies neurologiques, doivent être traitées par l'ingestion de glucose et par un ajustement de la posologie ou de l'horaire des repas, ou des deux à la fois. Les patients victimes d'un surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance étroite tant et aussi longtemps que le médecin n'aura pas établi qu'ils sont hors de danger. Bien que rares, les réactions hypoglycémiques graves associées à un coma, à des crises convulsives ou à d'autres signes d'atteinte neurologique, constituent des urgences médicales nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. En cas de surdosage, il faut recourir aux mesures thérapeutiques habituellement adoptées pour le traitement de l'hypoglycémie, selon l'état du patient. Le patient doit être surveillé de près pendant au moins 24 à 48 heures, car l'hypoglycémie peut réapparaître après une phase de normalisation apparente.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AMARYL (glimépiride) exerce ses effets hypoglycémisants principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β actives du pancréas. D'autres effets extrapancréatiques peuvent également jouer un rôle dans le mode d'action du glimépiride. Ces effets sont étayés à la fois par des études précliniques et cliniques qui ont prouvé que l'administration de glimépiride peut accroître la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Ces données concordent avec les résultats d'un essai de longue durée ayant porté sur AMARYL et réalisé avec contrôle placebo après répartition aléatoire des patients. On a en effet constaté qu'AMARYL avait amélioré l'insulinémie et le taux de peptide C postprandiaux, de même que la maîtrise générale de la glycémie sans augmentation notable de l'insulinémie ni du taux de peptide C à jeun. On n'a toutefois pas entièrement élucidé le mécanisme par lequel le glimépiride abaisse la glycémie dans le cadre d'un traitement de longue durée.

Pharmacodynamique

L'administration à des sujets sains d'une dose unique de glimépiride par voie orale aussi faible que 0,5 – 0,6 mg provoque un léger abaissement de la glycémie. Le temps nécessaire à l'obtention de l'effet maximal (c.-à-d. pour atteindre le niveau de glycémie le plus bas [T_{\min}]) est d'environ 2 à 3 heures. Chez des patients souffrant d'un diabète de type 2 (appelé auparavant diabète non insulino-dépendant ou DNID), le glimépiride administré par voie orale (à raison d'une dose quotidienne unique de 1, de 2, de 4 ou de 8 mg) a permis d'abaisser la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale après 2 heures plus efficacement qu'un placebo après 14 jours de traitement. L'effet hypoglycémiant a persisté durant 24 heures dans tous les groupes de doses.

À l'issue d'études de plus grande envergure portant sur la détermination des doses, on a établi que la glycémie et le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) étaient proportionnels à la dose pour l'éventail posologique d'AMARYL allant de 1 à 4 mg, 1 fois par jour. Certains patients, surtout ceux présentant une glycémie à jeun (GAJ) plus élevée au départ, peuvent bénéficier de l'administration de doses d'AMARYL pouvant aller jusqu'à 8 mg, 1 f.p.j. Le fait d'administrer AMARYL en une seule prise ou en deux prises quotidiennes n'a pas entraîné de différence au chapitre de l'abaissement de la glycémie ni du taux d'HbA_{1c}.

Dans le cadre de 2 essais comparatifs avec placebo d'une durée de 14 semaines réalisés auprès de 720 sujets, on a observé chez les patients traités par une dose d'AMARYL de 8 mg, 1 f.p.j., une baisse moyenne nette du taux d'HbA_{1c} en unités absolues de 2,0 % (0,02) par rapport aux patients recevant un placebo. L'âge, le sexe, le poids et la race n'ont eu aucune incidence sur l'efficacité.

Une étude comparative avec placebo et répartition aléatoire, d'une durée de 22 semaines, a été réalisée sur AMARYL auprès de sujets souffrant d'un diabète de type 2 qui ne répondaient pas à un régime alimentaire. Le traitement par AMARYL a permis d'améliorer l'insulinémie et le taux de peptide C postprandiaux, et 75 % des patients sont parvenus à équilibrer leur glycémie et leur taux d'HbA_{1c} de façon durable. Les résultats de 3 essais de longue durée montrent qu'AMARYL, administré en traitement de longue durée d'un an (n = 986), est efficace pour maîtriser la glycémie chez des patients diabétiques de type 2 répondant au traitement par une sulfonylurée. Pendant la phase de prolongation d'essais de longue durée à laquelle ont pris part des patients préalablement traités par AMARYL (n = 445), on n'a observé aucune détérioration importante de la glycémie à jeun (GAJ) ou du taux d'HbA_{1c} après 2,5 ans de traitement par AMARYL.

On a également réalisé une étude dans le but de comparer l'efficacité d'un traitement associant AMARYL et la metformine à celle de chacun de ces agents utilisés en monothérapie chez des diabétiques de type 2. Les résultats de cette étude montrent que l'association d'AMARYL et de metformine est plus efficace que chacune des monothérapies en ce qui a trait à l'amélioration du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale.

On a en outre comparé le traitement d'association par AMARYL et l'insuline (insuline isophane [NPH] : 70 % et insuline ordinaire : 30 %) à un traitement associant un placebo à de l'insuline chez des patients présentant un échec thérapeutique secondaire et dont le poids corporel était > 130 % du poids idéal. Le protocole de l'étude prévoyait d'abord l'administration de 5 à 10 unités d'insuline avec le repas principal du soir, la dose étant ensuite augmentée hebdomadairement pour atteindre des cibles glycémiques à jeun préétablies. Les patients des deux groupes de cette étude à double insu ont obtenu des réductions similaires de la glycémie à jeun (GAJ), mais le groupe traité par l'association d'AMARYL et d'insuline a bénéficié d'un effet d'épargne insulinique de sorte qu'il a reçu 38 % moins d'insuline.

Le traitement par AMARYL est efficace pour équilibrer la glycémie et n'entraîne pas d'altération du bilan lipidique chez les patients qui souffrent d'un diabète de type 2.

Pharmacocinétique

Absorption : À la suite de son administration par voie orale, le glimépiride est absorbé en totalité (100 %) dans l'appareil gastro-intestinal. Des études sur l'administration de doses uniques par voie

orale à des sujets sains et de doses répétées par voie orale à des sujets souffrant d'un diabète de type 2 ont permis de démontrer que le glimépiride était absorbé de façon significative dans l'heure suivant son administration, les concentrations maximales (C_{max}) étant atteintes en 2 ou 3 heures. La prise du glimépiride à l'heure des repas s'est accompagnée d'une légère prolongation (12 %) du T_{max} moyen (temps requis pour atteindre la C_{max}), et d'une diminution peu marquée de la C_{max} et de l'ASC (aire sous la courbe) (8 et 9%, respectivement). Après l'administration orale de glimépiride à des volontaires sains, on a observé une variation intra-individuelle de la C_{max} , de l'ASC et de la clairance totale (CL/f) de 23 %, 17 % et 15 %, respectivement, la variabilité interindividuelle de ces mêmes paramètres étant respectivement de 25 %, 29 % et 24%.

Le tableau ci-dessous indique les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride obtenus dans une étude de proportionnalité des doses, en mode croisé, prévoyant l'administration d'une dose unique (1, 2, 4 ou 8 mg) à des sujets sains, et dans une étude de proportionnalité des doses, en mode parallèle, portant sur l'administration d'une dose unique et de doses multiples (4 et 8 mg) à des sujets souffrant d'un diabète de type 2.

		Volontaires	Patients souffrant d'un diabète de type 2	
		Dose unique	Dose unique (Jour 1)	Doses multiples (Jour 10)
		Moyenne ± É.-T. (n)	Moyenne ± É.-T. (n)	Moyenne ± É.-T. (n)
C_{max} (ng/mL)	1 mg	103 ± 34 (12)	-	-
	2 mg	177 ± 44 (12)	-	-
	4 mg	308 ± 69 (12)	352 ± 222 (12)	309 ± 134 (12)
	8 mg	551 ± 152 (12)	591 ± 232 (14)	578 ± 265 (11)
T_{max} (h)	1 mg	2,3 ± 0,5 (12)	-	-
	2 mg	2,4 ± 0,5 (12)	-	-
	4 mg	2,1 ± 0,6 (12)	2,08 ± 0,51 (12)	2,22 ± 1,21 (12)
	8 mg	2,8 ± 1,2 (12)	2,80 ± 1,46 (14)	3,46 ± 2,82 (11)
CL/f (mL/min)	1 mg	55,3 ± 16,3 (12)	-	-
	2 mg	53,5 ± 15,5 (12)	-	-
	4 mg	53,6 ± 10,6 (12)	54,2 ± 41,1 (12)	63,4 ± 53,5 (12)
	8 mg	56,5 ± 21,1 (12)	43,6 ± 13,0 (14)	41,0 ± 11,2 (11)
Vd/f (L)	1 mg	10,6 ± 1,8 (12)	-	-
	2 mg	12,6 ± 2,9 (12)	-	-
	4 mg	15,7 ± 5,4 (12)	20,8 ± 11,3 (12)	40,2 ± 22,3 (12)
	8 mg	20,9 ± 6,9 (12)	18,9 ± 14,1 (14)	33,8 ± 12,6 (11)
$t_{1/2}$ (h)	1 mg	1,2 ± 0,5 (12)	-	-
	2 mg	1,3 ± 0,4 (12)	-	-
	4 mg	1,5 ± 0,5 (12)	5,30 ± 2,54 (12)	8,82 ± 4,36 (12)
	8 mg	1,5 ± 0,4 (12)	4,69 ± 2,61 (14)	9,63 ± 2,63 (11)

(n) = nombre de sujets

Vd/f = volume de distribution calculé après l'administration par voie orale

Ces données indiquent que le glimépiride ne s'accumule pas dans le sérum et que la pharmacocinétique du médicament reste la même qu'il soit administré à des sujets sains ou à des malades souffrant d'un diabète de type 2. La clairance à la suite de l'administration par voie orale du glimépiride est restée constante pour la gamme posologique de 1 à 8 mg, ce qui témoigne de la pharmacocinétique linéaire du médicament.

Distribution : On a établi le volume de distribution (Vd) du glimépiride à 8,8 L (113 mL/kg) et sa clairance totale (CL) à 47,8 mL/min à la suite de son administration par voie intraveineuse à des sujets sains. Le glimépiride se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion supérieure à 99,5 %.

Métabolisme : Le glimépiride est complètement métabolisé par oxydation après son administration par voie intraveineuse ou orale. Les principaux métabolites sont un dérivé cyclohexyl-hydroxy-méthyle (M1) et un dérivé carboxy (M2). Le cytochrome P₄₅₀2C9 intervient dans la biotransformation du glimépiride en son métabolite M1. Le métabolite M1 est ensuite dégradé en métabolite M2 sous l'action d'une ou de plusieurs enzymes cytosoliques. Le métabolite M1, mais pas le métabolite M2, possède environ 1/3 de l'activité pharmacologique de la molécule mère chez un modèle expérimental animal; cependant, on ignore si l'effet hypoglycémiant du métabolite M1 est significatif sur le plan clinique chez l'humain.

Les polymorphismes génétiques peuvent réduire la capacité métabolique de l'isoenzyme 2C9. Certaines études cliniques menées chez un nombre limité de sujets ont révélé que les polymorphismes génétiques du CYP2C9 altèrent la pharmacocinétique d'AMARYL et que les porteurs de la variante CYP2C9*3 (3 à 8,5 % des personnes de race blanche) peuvent présenter une clairance orale plus faible (18 à 75 %) et une exposition à AMARYL de 1,3 à 5,2 fois plus élevée (ASC_(0-∞)). Les personnes exprimant cette variante génotypique peuvent donc être prédisposées à présenter une réponse accrue à AMARYL. De plus, les génotypes CYP2C9 *3/*3 et *2/*3 peuvent être associés à un risque accru d'hypoglycémie.

Excrétion : À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de glimépiride marquée au ¹⁴C, on a récupéré environ 60 % de la radioactivité totale dans l'urine au bout de 7 jours, le métabolite M1 (prédominant) et le métabolite M2 représentant de 80 % à 90 % de la dose récupérée dans l'urine. Environ 40 % de la radioactivité totale s'est retrouvée dans les fèces, les métabolites M1 et M2 (prédominant) représentant environ 70 % de la proportion récupérée dans les fèces. On n'a pas observé d'excrétion biliaire notable du glimépiride ni de son métabolite M1 après administration par voie intraveineuse.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On n'a effectué aucune étude auprès des enfants.

Personnes âgées : On a comparé la pharmacocinétique du glimépiride (6 mg par jour) chez des patients souffrant d'un diabète de type 2 âgés de 65 ans et moins et chez des patients de plus de 65 ans. On n'a pas noté de différences appréciables au chapitre de la pharmacocinétique du glimépiride entre les deux groupes d'âge. L'ASC moyenne à l'état d'équilibre chez les patients plus âgés a été de 13 % inférieure à celle des plus jeunes; la clairance moyenne ajustée selon le

poids pour les patients plus âgés s'est révélée supérieure de 11 % à celle du groupe de patients plus jeunes (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme**).

Sexe : Après pondération des différences de poids selon le sexe, on n'a noté aucune différence entre les hommes et les femmes au chapitre de la pharmacocinétique.

Race : On n'a effectué aucune étude spécifique pour déterminer l'incidence de la race sur la pharmacocinétique du glimépiride. Cependant, au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo portant sur AMARYL auprès de patients diabétiques de type 2, on a observé un effet hypoglycémiant comparable chez les Blancs ($n = 536$), les Noirs ($n = 63$) et les sujets d'origine hispanique ($n = 63$).

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Une étude en mode ouvert portant sur l'administration d'une dose unique d'AMARYL a été effectuée auprès de 15 patients souffrant d'insuffisance rénale. AMARYL (3 mg) a été administré à 3 groupes de patients présentant divers niveaux de clairance de la créatinine moyenne (CLcr) : groupe I, CLcr = 77,7 mL/min (1,30 mL/s), $n = 5$; groupe II, CLcr = 27,7 mL/min (0,462 mL/s), $n = 3$; et groupe III, CLcr = 9,4 mL/min (0,16 mL/s), $n = 7$. Les trois groupes de patients ont bien toléré AMARYL. Les résultats ont montré une augmentation des taux sériques des métabolites M1 et M2 (ASC moyennes) de 2,2 et de 6,1 fois entre le groupe I et le groupe III, qui était proportionnelle à la diminution de la fonction rénale. La demi-vie terminale ($T_{1/2}$) apparente du glimépiride n'a pas été modifiée, alors que celles des métabolites M1 et M2 ont augmenté tandis que la fonction rénale diminuait. L'excrétion urinaire moyenne des métabolites M1 et M2, exprimée en pourcentage de la dose, a cependant diminué (44,4 %, 21,9 % et 9,3 % pour les groupes I à III).

Une étude de détermination des doses a également été effectuée auprès de 16 sujets diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale et traités par des doses allant de 1 à 8 mg par jour durant 3 mois. Les résultats concordaient avec ceux obtenus après l'administration d'une dose unique. Tous les patients ayant une CLcr inférieure à 22 mL/min (0,37 mL/s) sont parvenus à maîtriser leur glycémie avec un schéma posologique reposant sur l'administration de seulement 1 mg par jour. Les résultats de cette étude portent à penser que la dose initiale d'AMARYL de 1 mg peut être administrée aux patients diabétiques de type 2 qui présentent une atteinte rénale et que l'on peut ajuster la dose en fonction de la glycémie à jeun (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**).

Autres populations : On n'a observé aucune différence notable dans le métabolisme du glimépiride chez des sujets présentant le phénotype de métabolisation distinctif établi en fonction de leur mode de biotransformation de la spartéine.

La pharmacocinétique du glimépiride chez les patients présentant une obésité morbide s'est révélée similaire à celle observée chez des patients de poids normal, à l'exception d'une C_{max} et d'une ASC inférieures. Toutefois, comme les valeurs de la C_{max} et de l'ASC n'ont pas été normalisées en fonction de la surface corporelle, ces valeurs plus faibles obtenues chez les patients

obèses, tant pour la C_{\max} que pour l'ASC, sont probablement le reflet de la surcharge pondérale et non d'une véritable différence au chapitre de la cinétique du glimépiride.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.
Remettre au patient dans un contenant hermétique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement:

Les comprimés AMARYL (glimépiride) se présentent dans les teneurs et les formats suivants :

1 mg : comprimé rose, oblong et plat, aux rebords rainurés au niveau de la double sécante de fractionnement, portant l'inscription « AMARYL » d'un côté et aucune inscription de l'autre côté. **Flacons de plastique de 30 comprimés.**

2 mg : comprimé vert, oblong et plat, aux rebords rainurés au niveau de la double sécante de fractionnement, portant l'inscription « AMARYL » d'un côté et aucune inscription de l'autre côté. **Flacons de plastique de 30 comprimés.**

4 mg : comprimé bleu, oblong et plat, aux rebords rainurés au niveau de la double sécante de fractionnement, portant l'inscription « AMARYL » d'un côté et aucune inscription de l'autre côté. **Flacons de plastique de 30 comprimés.**

Composition :

AMARYL (glimépiride) se présente en comprimés dosés à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg pour administration par voie orale. Outre l'ingrédient actif, le glimépiride, les comprimés AMARYL renferment les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, povidone et stéarate de magnésium. De plus, les comprimés AMARYL dosés à 1 mg contiennent de l'oxyde ferrique rouge; les comprimés dosés à 2 mg contiennent de l'oxyde ferrique jaune et de l'AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, et les comprimés dosés à 4 mg contiennent de l'AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

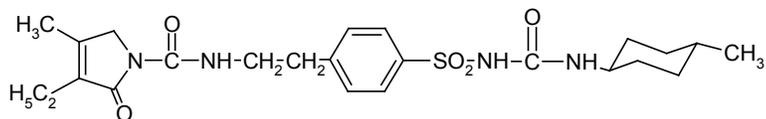
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : glimépiride

Nom chimique : 1-[{p-[2-(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)éthyl]phényl}sulfonyl]-3-(trans-4-méthylcyclohexyl)urée

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ 490,62

Formule développée :



Propriétés physiochimiques : Le glimépiride est une poudre cristalline, blanche à blanc jaunâtre, inodore ou presque inodore.

Le glimépiride est pratiquement insoluble dans l'eau.

Valeur pKa : $6,2 \pm 0,1$ à 37 °C

Point de fusion : 207 °C

ESSAIS CLINIQUES

Efficacité : Indication I

La principale indication (indication I) d'AMARYL (glimépiride) est le traitement d'appoint du diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant) chez les patients qui ne parviennent pas à rétablir l'équilibre de leur glycémie uniquement par un régime alimentaire, l'exercice et une perte pondérale. Cette indication s'appuie sur les résultats de 3 études cliniques pivots comparatives avec placebo. Les résultats de 4 autres essais ont également fourni des renseignements complémentaires à l'appui de cette indication.

Essais étayant l'efficacité d'AMARYL pour l'indication I

Essai	Protocole	Doses	Durée du traitement	N ^{bre} de sujets			
				Glimépiride	Glyburide	Placebo	Total
1	Dose fixe, MC, DI, R, CP (étude pivot)	placebo glim. : 1, 4, 8 mg, 1 f.p.j.	14 sem.	230	-	74	304
2	Détermination des doses, MC, DI, R, CP (étude pivot)	placebo glim. : 1, 2, 3, 4, 6, 8 mg, 1 f.p.j.	22 sem.	123	-	126	249
3	Dose fixe, MC, DI, R, CP (étude pivot)	placebo glim. : 8 mg, 1 f.p.j.; 4 mg, 2 f.p.j.; 16 mg, 1 f.p.j.; 8 mg, 2 f.p.j.	14 sem.	337	-	79	416
4	Dose fixe, MC, DI, R, (essai complémentaire)	glim. : 3 mg, 2 f.p.j.; 6 mg, 1 f.p.j.	2 x 4 sem.	106	-	-	106
5	Détermination des doses, MC, DI, R; stratification des doses (essai complémentaire)	glim. : 1, 2, 4, 8 mg, 1 f.p.j.; 8 mg le matin et 4 mg le soir; 8 mg, 2 f.p.j. gly. : 1,25; 2,5; 5; 10 mg, 1 f.p.j.; 10 mg le matin et 5 mg le soir; 10 mg, 2 f.p.j.	12 mois	289	288	-	577
6	Détermination des doses (301)/ longue durée (302) MC, DI, R, CA (essai complémentaire)	glim. : 1-4, 6, 8 mg, 1 f.p.j. gly. : 2,5; 5; 7,5; 10 mg, 1 f.p.j.; 10 mg le matin et 5 mg le soir; 10 mg, 2 f.p.j.	1 - 2 ans	524	520	-	1044
7	Détermination des doses (311)/ longue durée (302) MC, DI, R, CA (essai complémentaire)	glim. : 1 - 4, 6; 8 mg, 1 f.p.j. gly. : 1,75; 3,5; 5,25; 7 mg, 1 f.p.j.; 7 mg le matin et 3,5 mg le soir; 7 mg, 2 f.p.j.	1 - 2,5 ans	425	427	-	852

MC = multicentrique; DI = double insu; R = répartition aléatoire; CP = comparatif avec placebo, CA = comparatif avec témoin actif; glim. = glimépiride; gly. = glyburide

Dans chacune des 3 études cliniques pivots, les paramètres d'efficacité étaient les suivants :

- paramètres principaux : glycémie à jeun; taux d'HbA_{1c}, glycémie postprandiale après 2 h;
- paramètres secondaires : taux du peptide C; insulinémie.

En fonction de l'expérience clinique précédente, on a considéré qu'une différence de 1,4 mmol/L pour la glycémie à jeun et de 0,6 % (0,006) pour le taux d'HbA_{1c} constituait une différence cliniquement significative.

Résultats obtenus pour le paramètre d'efficacité principal

Pour ce qui est du glimépiride, tous les schémas posologiques (1 - 16 mg, 1 f.p.j.; 4 et 8 mg, 2 f.p.j.) ont entraîné une réduction statistiquement et cliniquement significative, par rapport aux valeurs de départ, de la glycémie à jeun (GAJ), de la glycémie postprandiale (GPP) et des taux d'HbA_{1c} à une seule exception (HbA_{1c} à la dose de 1 mg/jour).

Toutes les posologies de glimépiride étudiées ont entraîné une réduction statistiquement et cliniquement significative des taux des paramètres principaux d'efficacité par rapport au placebo.

Variable	N° de l'essai	Placebo	Différence médiane par rapport au placebo à la fin de l'intervalle de mesure ^a					
			1 mg, 1 f.p.j.	4 mg, 1 f.p.j.	8 mg, 1 f.p.j.	4 mg, 2 f.p.j.	16 mg, 1 f.p.j.	8 mg, 2 f.p.j.
GAJ (mmol/L)	1	0,92	- 2,39	- 3,92	- 4,11	- 5,14	- 4,72	- 5,28
	3	1,33			- 4,72			
	2	- 0,50						
HbA _{1c} (%) (rapport)	1	1,4 (0,014)	- 1,2 (- 0,012)	- 1,8 (- 0,018)	- 1,9 (- 0,019)	- 2 (- 0,020)	- 1,9 (- 0,019)	- 2,2 (- 0,022)
	3	1,4 (0,014)			- 2,0 (- 0,020)			
	2	- 0,7 (- 0,007)						
GPP (mmol/L)	1	0,72	- 3,50	- 5,06	- 5,17	- 5,94	- 5,72	- 6,28
	3	1,72			- 6,61			
	2	- 0,94						

^a Toutes les différences par rapport au placebo ont été statistiquement ($p < 0,001$) et cliniquement significatives.

Après stratification des données en fonction des taux initiaux de la glycémie à jeun (GAJ), on a constaté que la diminution de la GAJ médiane chez les sujets traités par le glimépiride dont la glycémie initiale se trouvait dans la fourchette de valeurs la plus élevée (13,4 – 16,7 mmol/L) était plus prononcée (- 4,72 mmol/L) que chez ceux dont la glycémie se trouvait dans la fourchette la plus basse (10 – 13,3 mmol/L; - 2,5 mmol/L). De même, dans l'essai comparatif de longue durée avec placebo, après stratification en fonction du taux initial d'HbA_{1c}, les sujets traités par le glimépiride dont le taux se retrouvait dans le percentile le plus élevé (≥ 75 ; HbA_{1c} > 10,5 % [0,105]) ont présenté une réduction plus marquée des taux d'HbA_{1c} (- 3,7 % [0,037]) que ceux dont le taux se situait dans le percentile le plus bas (< 75; HbA_{1c} \leq 10,5 % [0,105]) (- 1,6 %). Ces deux résultats indiquent donc que les patients atteints d'une forme plus sévère de diabète de type 2 peuvent également bénéficier du traitement par le glimépiride.

Schéma posologique

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous, on n'a pas relevé de différence notable entre un schéma posologique reposant sur une prise par jour (1 f.p.j.) ou sur 2 prises par jour (2 f.p.j.) au chapitre de la glycémie à jeun (GAJ) ou de la glycémie post-prandiale (GPP) pour les doses quotidiennes totales de 6, 8 ou 16 mg. Ces résultats ont été obtenus dans l'une des études pivots et dans l'une des études complémentaires.

Variable	Dose ^b	Différence par rapport aux valeurs de départ à l'intervalle de mesure ^a					
		1 f.p.j.	2 f.p.j.	Différence	IC de 95 %		<i>p</i>
GAJ (mmol/L)	6 mg	- 3,81	- 3,3	- 0,46	- 1,43	0,51	0,358
	8 mg	- 3,2	- 3,81	0,44	-	-	0,117
	8/16 mg	- 3,33	- 4,00	0,56	0,0	1,17	0,047*
	16 mg	- 3,33	- 4,11	0,61	-	-	0,152
Glucose à 24 h (mmol/L)	6 mg	- 4,37	- 4,95	0,58	0,11	1,12	0,018*
HbA _{1c} (%) (rapport)	8 mg	- 0,5 (- 0,005)	- 0,5 (- 0,005)	- 0,1 (- 0,001)	- 0,3	0,2	0,694
	16 mg	- 0,5 (- 0,005)	- 0,7 (- 0,007)	0,3 (- 0,003)	0,0	0,5	0,024*
GPP ^c (mmol/L)	6 mg	- 4,39	- 3,79	- 0,60	- 1,67	0,49	0,283
	8 mg	- 5,22	- 4,33	- 0,67	-	-	0,326
	8/16 mg	- 4,83	- 4,33	- 0,11	- 0,83	0,67	0,809
	16 mg	- 4,28	- 4,36	0,50	-	-	0,410

^a Différence exprimée sous forme de médiane dans l'étude n° 3 et de moyenne dans l'étude n° 4.

^b Les données pour les doses quotidiennes de 8 - 16 mg sont combinées.

^c La GPP a été mesurée 2 heures après le petit-déjeuner dans l'étude n° 3, et représente la moyenne sur 4 heures suivant le petit-déjeuner dans l'étude n° 4.

Signification statistique indiquée à * $p \leq 0,05$.

Efficacité à long terme

Les effets bénéfiques du glimépiride se sont maintenus en traitement de longue durée et l'efficacité thérapeutique a été comparable à celle obtenue avec des doses plus élevées, et souvent fractionnées, de glyburide ou de gliclazide.

Les sujets de l'étude n° 2 ont montré une amélioration statistiquement et cliniquement significative de leur glycémie à jeun (GAJ) et de leur taux d'HbA_{1c} après 22 semaines d'un traitement par le glimépiride comparativement aux témoins recevant un placebo. Après une durée de traitement allant jusqu'à 30 mois, chez les sujets ayant participé aux études n° 5, 6 et 7, on n'a pas observé de différence d'importance clinique au chapitre de la GAJ et du taux d'HbA_{1c} selon que les patients étaient traités par le glimépiride ou le glyburide.

Dosages du peptide C et de l'insuline

On a procédé aux dosages du peptide C et de l'insuline à la suite de l'administration du glimépiride dans les trois essais pivots. Les résultats montrent que, comparativement au placebo, le glimépiride augmente le taux à jeun du peptide C et l'insulinémie de façon statistiquement significative mais pas notable sur le plan clinique. Le glimépiride a augmenté les taux postprandiaux du peptide C et de l'insuline de façon statistiquement et cliniquement significative par rapport au placebo. Ces résultats portent donc à croire que chez les patients souffrant d'un diabète de type 2, les effets du glimépiride imitent la réponse physiologique à la prise de nourriture, l'insulinémie à jeun étant comparable à celle mesurée à la suite de la prise d'un placebo.

Efficacité : Indication II

La deuxième indication du glimépiride est son emploi en traitement d'association avec la metformine chez les patients qui ne parviennent pas à rétablir l'équilibre de leur glycémie uniquement par un régime alimentaire et l'exercice et une monothérapie soit par le glimépiride, soit par la metformine. L'étude permettant d'étayer cette indication est un essai multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire des patients d'une durée de 20 semaines comportant les 3 groupes de traitement suivants :

1. Glimépiride à 1-6 mg, 1 f.p.j. + metformine-placebo, 3 f.p.j.; $n = 150$
2. Glimépiride à 1-6 mg, 1 f.p.j. + metformine à 850 mg, 3 f.p.j.; $n = 147$
3. Metformine à 850 mg, 3 f.p.j. + glimépiride-placebo, 1 f.p.j.; $n = 75$

Le principal objectif de cet essai clinique était de comparer l'équilibre glycémique obtenu chez des patients souffrant de DNID et présentant une réponse non optimale à une monothérapie par la metformine. Il s'agissait soit de remplacer celle-ci par du glimépiride en monothérapie, soit d'administrer un traitement d'association avec le glimépiride (paramètre d'évaluation : taux d'HbA_{1c}). Le troisième groupe représentait le groupe témoin et n'a reçu que de la metformine. Les paramètres secondaires de l'essai étaient les suivants : glycémie à jeun (GAJ), glycémie postprandiale (GPP), indice de masse corporelle (IMC), triglycéridémie, cholestérolémie totale, taux de cholestérol des HDL et de l'apolipoprotéine B, insulinémie et taux sérique du peptide C, et tension artérielle.

Comme il n'y avait pas de groupe placebo, on doit interpréter l'effet du traitement d'association comme un effet additif des deux médicaments plutôt que comme un effet interactif.

En ce qui a trait au paramètre d'évaluation principal (HbA_{1c}), le traitement d'association par la metformine et le glimépiride s'est montré plus efficace que la monothérapie avec l'un ou l'autre des médicaments. Le taux moyen d'HbA_{1c} était similaire dans chaque groupe au départ, soit de 6,52 % (0,0652) dans le groupe du glimépiride, de 6,42 % (0,0642) dans le groupe du glimépiride et de la metformine, et de 6,79 % (0,0679) dans le groupe de la metformine, et ce, pour les patients pour lesquels aucune valeur ne manquait et après estimation pour les autres.

En ce qui a trait aux paramètres d'évaluation secondaires que constituaient la GAJ et la GPP, l'association de metformine et de glimépiride s'est montrée plus efficace que la monothérapie avec l'un ou l'autre des médicaments. La GAJ moyenne était similaire dans chaque groupe au départ : 1,89 g/L dans le groupe du glimépiride, 1,87 g/L dans le groupe du glimépiride + metformine et 1,90 g/L dans le groupe de la metformine. Par rapport à la valeur de départ, la différence moyenne (\pm É.-T.) jusqu'à la 20^e semaine était de $0,13 \pm 0,56$ g/L dans le groupe du glimépiride, $-0,32 \pm 0,39$ g/L dans le groupe du glimépiride + metformine et de $0,15 \text{ g/L} \pm 0,64$ g/L dans le groupe de la metformine. La GPP initiale moyenne était comparable dans les trois groupes, soit de 2,67 g/L dans le groupe du glimépiride, de 2,62 g/L dans le groupe du glimépiride + metformine et de 2,74 g/L dans le groupe de la metformine. La différence moyenne (\pm É.-T.) entre les valeurs de départ et celles de la 20^e semaine s'est établie à $0,01 \pm 0,89$ g/L dans le groupe du glimépiride, à $-0,46 \pm 0,67$ g/L dans le groupe du glimépiride + metformine et à $0,19 \pm 1,06$ g/L dans le groupe de la metformine.

Aucun des traitements n'a eu d'incidence sur les autres paramètres mesurés, bien qu'on ait noté une baisse de l'IMC dans le groupe de la metformine.

Efficacité : Indication III

La troisième indication du glimépiride est son emploi en traitement d'association avec l'insuline dans le but d'abaisser la glycémie chez les patients qui présentent un échec secondaire à un traitement par une sulfonylurée, autrement dit qui ne parviennent plus à rétablir l'équilibre de leur glycémie uniquement par un régime alimentaire allié à un traitement hypoglycémiant par voie orale. Cette indication est étayée par les résultats d'un essai à double insu comparant l'efficacité d'un traitement d'association par le glimépiride et l'insuline d'une part, à celle de l'insuline et d'un placebo d'autre part. Au total, 145 patients souffrant d'un diabète de type 2 ont participé, après répartition aléatoire, à cet essai d'une durée de 24 semaines; 72 d'entre eux ont reçu le traitement d'association par le glimépiride et l'insuline, et 73, le traitement par le placebo et l'insuline. Chaque sujet a reçu une dose fixe de glimépiride par voie orale (8 mg, 2 f.p.j.) ou le placebo avant le petit-déjeuner et le dîner, en plus des injections d'insuline (1 f.p.j., ajustée jusqu'à la dose optimale) avant le dîner.

Les 2 principaux paramètres de l'efficacité étaient la dose moyenne d'insuline requise sur 4 semaines ainsi que la différence du taux d'HbA_{1c} à la fin de l'intervalle de mesure par rapport aux valeurs de départ.

La dose quotidienne moyenne d'insuline dans le groupe du glimépiride a été inférieure à celle du groupe placebo d'environ 30 U; cette différence était significative tant sur le plan clinique que statistique. Le nombre de patients ayant dû s'administrer plus de 100 U par jour d'insuline était moins élevé dans le groupe du glimépiride (6 %) que dans celui du placebo (14 %). De même, un plus grand pourcentage de patients du groupe du glimépiride (64 %) que du groupe placebo (28 %) ont eu besoin de ≤ 50 U d'insuline. Ces résultats autorisent à penser que le nombre de patients nécessitant des injections quotidiennes multiples d'insuline sera moins grand s'ils sont traités par un traitement d'association plutôt que par une insulinothérapie uniquement. Les résultats de cet essai montrent aussi que la variabilité de la méthode de détermination de la dose d'insuline n'a pas eu d'incidence sur l'issue globale du traitement d'association. Dans des études de moindre envergure, la réussite thérapeutique avait été obtenue après une détermination des doses plus intensive¹ ou en général moins intensive² que celle qui a eu cours dans la présente étude. Mis ensemble, ces résultats indiquent que l'adjonction du glimépiride à l'insulinothérapie peut être efficace dans une grande diversité de modes de détermination des doses d'insuline.

Le degré de variation de la glycémie (mesuré en fonction de la variabilité intra-individuelle) a été moins grand dans le groupe traité par le glimépiride ($433 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$) que dans celui recevant le

¹Riddle M, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P. Combined therapy for obese Type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea. *Am J Med Sci* 1992;303:151-156.

²Riddle M, Hart J, Bouma D, Phillipson B, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;12:623-629.

placebo (627 mg²/dL²), ce qui indique une tendance vers une meilleure stabilisation de l'équilibre glycémique chez le groupe traité par le glimépiride. Cet élément pourrait revêtir une plus grande importance dans le cas d'une détermination très intensive de la dose d'insuline, qui est associée à un risque plus élevé d'hypoglycémie grave.

Innocuité

Dans l'ensemble, le glimépiride a montré un profil d'innocuité très favorable, ses effets indésirables différant très peu de ceux du placebo. Dans les essais réalisés aux États-Unis et en Europe, on n'a pas observé de profil de décès lié au médicament.

On n'a relevé aucune anomalie dans les résultats des épreuves de laboratoire ayant un lien de causalité avec le médicament. Les effets indésirables les plus courants ayant un lien de causalité possible ou probable avec le glimépiride survenus au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo chez au moins 1 % des patients étaient l'hypoglycémie, les étourdissements, l'asthénie, les céphalées, les éruptions cutanées et les nausées.

On n'a observé aucune interaction ayant une incidence sur le plan médical entre le glimépiride et les caractéristiques démographiques, pathologiques ou médicamenteuses des populations à l'étude.

Résultats des examens ophtalmologiques effectués chez l'humain

Dans le cadre des études de longue durée, plus de 500 sujets ont été soumis à des examens ophtalmologiques selon la méthodologie de Taylor et West et de Laties *et al.* On n'a pas observé de différences cliniquement importantes entre les groupes traités par AMARYL et ceux traités par le glyburide en ce qui a trait au nombre de sujets présentant des modifications importantes de l'acuité visuelle, de la pression intra-oculaire, ni des 5 variables spécifiques du cristallin.

On a procédé à des examens ophtalmologiques dans le cadre des essais de longue durée par la méthode de Chylack *et al.* Aucune différence statistiquement ou cliniquement significative n'a été relevée entre AMARYL et le glipizide en ce qui a trait à l'évolution des cataractes (mesurée d'après les critères subjectifs du système de classification d'opacité du cristallin LOCS II et d'après des critères objectifs de systèmes d'analyse d'image), à l'acuité visuelle, à la pression intra-oculaire et aux résultats de l'examen ophtalmologique en général.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Action hypoglycémiante

L'action hypoglycémiante d'AMARYL (glimépiride), comparativement à celle d'autres sulfonylurées classiques, est plus marquée chez l'animal. Chez le rat et le lapin sains et à jeun, l'administration de doses uniques de glimépiride par voie orale (de 5 à 400 µg/kg) et par voie intraveineuse (de 5 à 500 µg/kg) a produit des effets immédiats et chroniques plus puissants que ceux exercés par le glyburide. Après son administration à des chiens par voie orale (60 et 120 µg/kg), le glimépiride a abaissé la glycémie plus rapidement et plus longtemps que le glyburide.

Chez le lapin et chez le rat, les métabolites M1 et M2 du glimépiride retrouvés à la suite de son administration par voie orale se sont révélés de 3 à 2 000 fois moins actifs que la molécule mère.

Effets sur la sécrétion d'insuline

Par rapport au glyburide, le glimépiride a davantage stimulé l'activité sécrétoire insulinique des cellules β des îlots de Langerhans et des pancréas de rat perfusés, tant à des concentrations de glucose normales qu'élevées. Cet effet plus marqué sur l'insulinosécrétion relèverait d'une interaction moléculaire différente avec les canaux potassiques ATP-dépendants dans la membrane des cellules β . Contrairement à d'autres sulfonylurées, le glimépiride se fixe de façon spécifique sur la protéine de poids moléculaire de 65 kDa située sur la membrane de la cellule β . C'est cette interaction entre le glimépiride et sa protéine de liaison qui détermine la probabilité d'ouverture ou de fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants.

Dans le test utilisant la technique du patch-clamp sur cellule entière de souris, on a observé une plus grande activité de dépolarisation membranaire de la cellule β avec le glimépiride qu'avec le glyburide (concentration d'exposition médiane de 3,1 nM pour le glimépiride contre une concentration d'exposition médiane de 4,0 nM pour le glyburide). Le glimépiride a été associé à un taux d'interaction plus élevé avec sa protéine de liaison en raison d'une cinétique d'association et de dissociation plus rapide, de même qu'à une insulinosécrétion *in vitro* plus intense que le glyburide.

Cette insulinosécrétion *in vitro* plus intense avec le glimépiride qu'avec le glyburide observée dans et avec les îlots de Langerhans et les pancréas de rat ne se reflète qu'en partie *in vivo* chez le chien, probablement en raison d'une spécificité liée à l'espèce canine. Chez cette espèce, après l'administration de 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie intraveineuse et de 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie orale, le glimépiride n'a pas entraîné une insulinosécrétion dans le plasma supérieure à celle relevée avec le glyburide, quelle que soit la phase, ce qui témoignerait d'une spécificité liée à l'espèce.

La relation existant entre la sécrétion d'insuline dans le plasma stimulée par le glimépiride et d'autres sulfonylurées et leur action hypoglycémiant *in vivo*, porte à penser que les effets hypoglycémiant qui ne font pas intervenir l'insuline sont plus prononcés dans le cas du glimépiride. Chez le lapin et chez le chien, auxquels on avait administré du glimépiride par voie intraveineuse (de 10 à 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$) et/ou par voie orale (90 $\mu\text{g}/\text{kg}$), les taux d'insuline plasmatique inférieurs à ceux du glyburide au cours de la phase précoce se sont reflétés par une diminution de l'action hypoglycémiant. Chez le chien, la glycémie est restée relativement stable ou s'est abaissée au cours d'une période pouvant aller de 48 à 52 heures après l'administration de la dose, même si les taux d'insuline plasmatique n'étaient pas très éloignés de ceux observés chez les témoins.

Les effets hypoglycémiant plus durables du glimépiride par rapport à ceux du glyburide, après son administration par voie intraveineuse ou orale, en dépit d'un faible taux d'insulinosécrétion chez le chien, peuvent s'expliquer par une action extrapancréatique plus marquée.

Effets extrapancréatiques

On peut définir les effets extrapancréatiques du glimépiride comme une augmentation directe de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une stimulation du métabolisme hépatique du glucose. Des études *in vitro* effectuées sur des cellules adipeuses, diaphragmatiques et hépatiques ont permis de faire ressortir l'action insulino-mimétique directe du glimépiride soit :

- une inhibition de la néoglucogenèse et de la céto-genèse à partir de l'alanine, proportionnelle à la dose;
- une stimulation du cycle de Krebs, proportionnelle à la dose; et
- une stimulation du transport du glucose – étape limitante de la lipogenèse et de la glycogénogenèse – proportionnelle à la dose et au temps, supérieure à celle du glyburide.

En plus d'activer le transport du glucose par déphosphorylation du transporteur Glut4, le glimépiride a également stimulé les étapes subséquentes du métabolisme du glucose, soit les enzymes principales de la lipogenèse et de la glycogénogenèse, déclenchées par l'augmentation de l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosylphosphatidylinositol (GPI-PLC). Dans les études *in vitro*, on a montré que la régulation des activités suivantes par le glimépiride était légèrement supérieure à celle du glyburide :

- activité de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc cellulaire;
- réduction de l'activité de la protéine-kinase de type A;
- stimulation de l'activité de la glycogène-synthétase; et
- stimulation de l'activité de la glycérol-3-P-acyltransférase.

Dans des hépatocytes isolés de rat, le glimépiride a inhibé la production hépatique de glucose en augmentant la concentration de fructose-2,6-diphosphate.

Cependant, les effets insulino-mimétiques directs (en l'absence d'insuline) observés *in vitro* n'ont pas été constatés dans les modèles animaux en insuffisance insulino-mimétique. Chez des rats rendus diabétiques par l'administration de streptozotocine (20 mg/kg, 2 f.p.j., durant 5 jours) et chez des chiens soumis à une pancréatectomie et rendus diabétiques par l'administration d'alloxane (100 mg/kg, 1 f.p.j., pendant 8 jours), ni le glimépiride, ni le glyburide, administrés par voie orale n'ont eu d'effet sur la glycémie. Ces résultats portent à croire que les effets insulino-mimétiques directs des sulfonylurées peuvent être tributaires de la présence d'insuline, laquelle pourrait intervenir de façon positive dans l'expression des gènes codant pour certains facteurs composant la chaîne de transduction du signal qui assure la médiation des effets insulino-mimétiques directs du glimépiride dans les adipocytes et les myocytes. Une étude *in vitro* pratiquée sur des adipocytes 3T3 semble indiquer que le glimépiride augmente un peu plus efficacement que le glyburide la sensibilité des tissus périphériques à la stimulation du transport du glucose par l'insuline. Ce phénomène pourrait expliquer les effets extrapancréatiques des sulfonylurées et, plus particulièrement, ceux du glimépiride.

Effet sur la sécrétion du glucagon

Dans des îlots de Langerhans et des pancréas de rats perfusés, le glimépiride n'a pas eu d'effet sur la sécrétion du glucagon par rapport au glyburide. *In vivo*, chez le chien sain et à jeun, on a noté une augmentation de la sécrétion plasmatique du glucagon durant la perfusion intraveineuse du glyburide, effet qui n'a pas été observé avec le glimépiride.

Études pharmacologiques d'innocuité

Effets liés au SNC

À la suite de l'administration par voie orale de glimépiride à des souris, on n'a pas observé d'effet stimulant ni dépressif sur le SNC. Des doses orales allant jusqu'à 1,0 mg/kg n'ont pas eu d'incidence sur une anesthésie au pentobarbital, sur la toxicité au groupe des amphétamines, sur la coordination motrice, ni sur la ptose provoquée par le pentétrazol, pas plus qu'elles n'ont eu d'effet anticonvulsivant ou analgésique.

Effets cardiovasculaires

Les études réalisées *in vivo* et *in vitro* ont permis de démontrer que l'activité cardiovasculaire du glimépiride est à peu près 3 à 4 fois inférieure à celle du glyburide, du gliclazide ou du glipizide. Dans des conditions physiologiques normales, on a observé des effets cardiovasculaires avec le glyburide et le glimépiride (étude de tracés ECG chez le rat et étude de perfusion intracoronarienne chez le chien) à des concentrations correspondant à 200 à 300 fois la C_{max} observée au cours des essais cliniques après l'administration de doses thérapeutiques. Dans des conditions d'ischémie, on a constaté des effets vasculaires et cardiomyocytiques avec le glyburide à une dose de 0,15 mg/kg, i.v., mais ces effets ont été minimes, voire inexistantes, avec le glimépiride à une dose de 0,45 à 0,5 mg/kg, i.v. Dans les études réalisées dans des conditions d'ischémie, la concentration plasmatique maximale était probablement d'un ordre de grandeur supérieur aux C_{max} obtenues avec les doses thérapeutiques.

Comme l'indiquent les résultats de diverses études *in vitro* et *in vivo*, l'effet du glimépiride s'est montré moins prononcé que celui du glyburide sur les cardiomyocytes.

Le glimépiride n'a pas modifié la tension artérielle, le débit sanguin artériel ni la contractilité ventriculaire gauche chez le chat sain anesthésié ayant reçu des doses intraduodénales allant jusqu'à 1 mg/kg.

Effet anti-athérogène

On a démontré que le glimépiride exerçait un effet anti-athérogène. Des lapins recevant durant 10 semaines de la nourriture renfermant 1 % de cholestérol et 3 ppm de glimépiride ont présenté un nombre beaucoup moins grand de stries lipidiques à la surface de l'intima de leur aorte thoracique que des témoins (20 % contre 60 %). Par contre, chez les animaux recevant une alimentation contenant du cholestérol et 7 ppm de glyburide ou 120 ppm de gliclazide, on n'a pas relevé d'inhibition notable des stries lipidiques.

Le glimépiride modifie certaines étapes déterminantes de l'activation et de l'agrégation plaquettaires induites par la thrombine comme :

- une inhibition – proportionnelle à la dose – de la diminution du nombre des thrombocytes à la suite d'une perfusion d'ADP chez le lapin recevant une dose unique i.v. allant jusqu'à 0,1 mg/kg ou une dose orale de 0,1 mg/kg, 1 f.p.j., durant 1 semaine. En revanche, des doses uniques allant jusqu'à 0,3 mg/kg administrées par voie orale ont été dénuées d'effet;

- une inhibition de l'augmentation intracellulaire du Ca^{2+} déclenchée par la thrombine dans les plaquettes de volontaires sains, semblable à celle causée par le glyburide à des concentrations de 20 à 40 μM ;
- une inhibition sélective de la voie de la cyclooxygénase à des concentrations allant jusqu'à 40 μM , tandis que le glyburide a inhibé à la fois la voie de la cyclooxygénase et de la 12-lipoxygénase;
- une absence d'effet sur l'agrégation plaquettaire sous l'action de la thrombine chez l'humain; l'absence de cet effet inhibiteur du glimépiride sur l'agrégation, par la thrombine, des plaquettes chez l'humain *in vitro* n'est pas paradoxale (même l'AAS à 1 mM n'a pas eu d'effet) puisque, à la concentration de thrombine choisie (0,2 UI/mL), l'agrégation plaquettaire ne dépend pas de la synthèse de la thromboxane A_2 .

Effets gastro-intestinaux

L'administration orale de doses allant jusqu'à 1 mg/kg chez le rat a été dénuée d'effet sur la vidange gastrique. L'administration par voie intrapéritonéale (i.p.) de doses de glimépiride allant jusqu'à 1 mg/kg chez le rat n'a eu aucun effet sur la sécrétion du pancréas exocrine, sur la sécrétion de bile, ni sur la sécrétion gastrique déclenchée par l'histamine.

Effets anti-inflammatoires

L'administration par voie orale du glimépiride à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg, 1 f.p.j., pendant 4 jours, n'a pas eu d'effet anti-exsudatif sur la poche granulomateuse du rat.

Chez des rats rendus fiévreux par des levures, une dose de glimépiride de 0,1 mg/kg administrée par voie orale n'a pas modifié la température corporelle; par contre, la dose de 1,0 mg/kg s'est accompagnée d'une baisse légère, mais néanmoins significative, de la température. L'effet antipyrétique semble être lié à l'effet hypoglycémiant puisqu'on l'a également observé après l'administration orale d'une dose de 1,0 mg/kg de glyburide et de 5 UI/kg d'insuline ordinaire par voie s.c.

Une dose orale unique de 0,1 mg/kg de glimépiride n'a pas permis d'inhiber l'œdème du coussinet plantaire provoqué par la carrhagénine chez le rat, phénomène qui a été observé avec la dose de 1 mg/kg. L'effet anti-inflammatoire semble être lié à l'action hypoglycémiante puisqu'on l'a également observé à la suite de l'administration d'une dose orale de 1 mg/kg de glyburide et de 5 UI/kg d'insuline par voie s.c.

Effets diurétiques

Des doses de glimépiride allant jusqu'à 1,0 mg/kg administrées par voie orale à des rats se sont révélées dénuées d'effets diurétiques.

Pharmacocinétique chez l'animal

On a constaté, par rapport à l'administration intraveineuse, une absorption lente mais complète du glimépiride après son administration par voie orale à raison d'une dose unique de 0,5 mg/kg chez le rat (mâle et femelle), chez le chien (mâle) et chez le lapin (mâle). La liaison aux protéines sériques s'est révélée en général supérieure à 99 % chez toutes les espèces animales étudiées. La concentration plasmatique maximale établie par l'administration de glimépiride marqué au ^{14}C a été atteinte plus rapidement chez le rat et le chien que chez le lapin. La demi-vie moyenne s'est

établie à 1,7 h chez le rat, à 12,5 h chez le chien et à 7 h chez le lapin. On a noté une absorption modérée chez des rates en lactation, mais on a mesuré le même niveau maximal de radioactivité dans leur sang (0,079 µg équiv./mL) que dans le sang des mâles et des femelles qui n'étaient pas en lactation. En se basant sur le niveau de radioactivité mesuré dans le lait et sur la production journalière de lait, on a estimé à moins de 0,1 % de la dose totale administrée la quantité excrétée par cette voie.

Chez le rat, le foie s'est révélé le principal organe de concentration du médicament après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de doses répétées. Ainsi, 2, 4 et 8 heures après l'administration orale d'une dose de glimépiride marquée au ¹⁴C, la concentration de la radioactivité dans le foie a été environ 16 fois celle retrouvée dans le sang. Si l'on excepte les reins, tous les autres organes, incluant le pancréas, renfermaient des quantités similaires ou inférieures à celles retrouvées dans le sang. On a observé un mode de distribution identique après l'administration de la substance par voie intraveineuse. Chez le lapin, les reins constituaient le principal foyer de concentration du médicament. La gravidité (14^e jour ou 18^e jour) n'a pas modifié la distribution du glimépiride marqué au ¹⁴C après son administration par voie orale à des rates. La concentration de la radioactivité dans le tissu fœtal a toujours été inférieure à celle retrouvée dans le placenta, qui, à son tour, était inférieure à celle du sang maternel. On n'a pas observé de signes indiquant la remise en circulation de la radioactivité du liquide amniotique vers le fœtus, pas plus que l'accumulation du médicament ou de ses métabolites dans le fœtus.

L'excrétion du médicament s'est faite principalement par les fèces chez le rat, la souris et le chien. Chez le lapin, la majeure partie de la radioactivité a été éliminée par les reins. On a pu identifier deux métabolites principaux soit un dérivé hydroxy (M1) et un dérivé carboxy (M2). Une étude réalisée sur des rats portant des canules dans la vésicule biliaire a révélé qu'une partie importante de la radioactivité (principalement sous la forme des métabolites M1 [41 %] et M2 [21 %]) était soumise au cycle entérohépatique. En général, la comparaison inter-espèces n'a pas mis en évidence de différences qualitatives notables entre l'animal et l'homme en ce qui a trait au métabolisme du glimépiride, hormis le fait qu'on n'ait pas retrouvé le métabolite M2 chez le chien.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Espèce animale/ souche	Voie d'adm.*	Dose (mg/kg)	Substance expérimentale	N ^{bre} d'animaux morts/ n ^{bre} par groupe (M, F)	Morts précoces (jour)	Observations
Souris/ HOE : NMRKf (SPF71)	v.o.	10 000	glimépiride	0/5, 0/5	-	Une dose de 10 000 mg/kg a été tolérée sans signes d'intoxication.
	v.o.	10 000	D85 1704 (produit dérivé)	0/5, 0/5	-	Une dose de 10 000 mg/kg a été tolérée sans signes d'intoxication.
	i.p.	4 000	glimépiride	0/3, 0/3	-	Une dose de 4 000 mg/kg a été tolérée et n'a pas entraîné de mortalité. On a observé une réduction de l'activité motrice et une dépression des flancs.
Souris/ Jcl : ICR (SPF71)	i.p.	2 000	glimépiride Métabolite M1 Métabolite M2	1/5, 0/5 0/5, 0/5 0/5, 0/5	2 ^e - -	Dose létale aiguë > 2 000 mg/kg/i.p. pour le glimépiride, le métabolite M1 et le métabolite M2.
	v.o.	2 000	glimépiride	0/5, -/-	-	Doses létales aiguës : glimépiride : > 2 000 mg/kg HOE 490D (produit de dégradation) : 1 000 - 2 000 mg/kg HOE 490I (impureté) : > 2 000 mg/kg
		500	HOE 490D	0/5, -/-	-	
		1 000	HOE 490D	0/5, -/-	-	
		2 000	HOE 490D	6/7, -/-	1 ^{er}	
2 000	HOE 490I	0/5, -/-	-			
Rat/ HOE : WISKf (SPF71)	v.o.	10 000	glimépiride	0/5, 0/5	-	Une dose de 10 000 mg/kg a été bien tolérée sans signes d'intoxication.
	v.o.	5 000	glimépiride-uréthane**	0/2, 0/2	-	Ptyalisme passager uniquement chez les femelles.
	v.o.	5 000	glimépiride-éthyluréthane **	0/2, 0/2	-	Ptyalisme passager uniquement chez les femelles.
	v.o.	2 000	glimépiride-sulfamide**	0/5, 0/5	-	Dépression des flancs, posture en flexion des membres, raidissement de la démarche, et respiration irrégulière ont été observés chez les deux sexes.
	i.p.	3 950	glimépiride	0/3, 0/3	-	Une dose de 3 950 mg/kg a été tolérée et n'a pas entraîné de mortalité. Diminution de l'activité motrice, posture en flexion des membres et dépression des flancs ont été observées.
Chien/ Beagle	v.o.	2 000	glimépiride	0/2, -/-	-	Dose létale aiguë > 2 000 mg/kg

* v.o. = voie orale; i.p. = voie intrapéritonéale; i.v. = voie intraveineuse

** produits intermédiaires du glimépiride

Études de toxicité chronique (doses répétées)

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux par groupe (M, F)	Voie d'adm.*	Doses	Substance expérimentale	Durée	Observations principales
Rat/ Wistar HOE : WISkf (SPF71)	15, 15	v.o.	0; 1,0; 50; 2 500 mg/kg/jour	glimépiride	4 sem.	On n'a pas observé de modifications pathologiques à la suite de l'examen clinique et des analyses cliniques, hématologiques et chimiques. L'examen histologique n'a mis en évidence aucune modification morphologique secondaire à l'administration des différentes doses de glimépiride.
	10, 10	v.o.	0; 1 000; 2 500 mg/kg/jour	glimépiride	1 mois	On a établi la DSEO (dose sans effet observable) à 1 000 mg/kg de poids corporel par jour. Cependant, on n'a pas observé de signe manifeste de toxicité à une dose de 2 500 mg/kg de poids corporel par jour.
	5, 5	v.o.	0; 40; 200; 1 000 mg/kg/jour	glimépiride-sulfamide (produit intermédiaire)	28 jours	L'autopsie n'a révélé aucune modification macroscopique visible liée au composé. L'examen histopathologique a révélé des foyers de nécrose cellulaire hépatique chez 3 femelles du groupe ayant reçu la plus forte dose. On a établi la DSEO à 40 mg/kg de poids corporel par jour.
	50, 50	v.o.	0; 20; 1 000; 50 000 ppm	glimépiride	12 mois	La prise de poids a été légèrement altérée par l'administration de 1 000 ppm et de 50 000 ppm chez les rats mâles, et de 50 000 ppm chez les femelles, mais la consommation de nourriture n'a pas été modifiée. Les examens cliniques et les analyses hématologiques, chimiques et des urines de même que l'examen macroscopique n'ont mis en évidence aucune anomalie pathologique liée au composé. Chez les femelles, on a constaté une diminution notable du poids du cœur (à toutes les doses) et du foie (à 1 000 ppm) et une hausse du poids de la rate (à 50 000 ppm). L'examen histologique n'a révélé aucune altération morphologique des organes liée au composé dans les divers groupes de traitement.
	20,20	Nour.	0; 1,0; 50; 2 500 mg/kg/jour	glimépiride	6 mois	On n'a pas observé de modifications pathologiques liées au médicament expérimental à la suite de l'examen clinique et des analyses hématologiques et chimiques. La mort de 3 animaux est survenue dans le groupe de dose à 2 500 mg/kg; on a jugé qu'elle n'avait pas de lien avec le composé. L'examen histologique a révélé la présence d'une dégranulation marquée des cellules β avec les doses de 50 et de 2 500 mg/kg. Cette anomalie s'est résorbée au cours de la période de rétablissement de 4 semaines.
	5, 5	i.v.	0; 0,1; 1,0; 10,0 mg/kg	S 88 0610 (métabolite M1)	14 jours	Toutes les doses mises à l'essai ont été bien tolérées sans causer de symptômes. On n'a pas observé de modifications liées au composé à la suite de l'examen clinique et des analyses hématologiques et chimiques.
	5, 5	i.v.	0; 0,1; 1,0; 10,0 mg/kg	S 88 0611 (métabolite M2)	14 jours	L'examen clinique n'a mis en évidence aucune modification liée au composé. Les examens macroscopique et microscopique n'ont pas révélé d'altérations des organes liées au composé.
	15, 15	i.v.	0; 0,1; 1,0;	glimépiride	4 sem.	Les doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg ont été tolérées sans occasionner de

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux par groupe (M, F)	Voie d'adm.*	Doses	Substance expérimentale	Durée	Observations principales
			10,0 mg/kg/jour			modifications pathologiques. La dose de 10 mg/kg ne s'est accompagnée d'aucun changement clinique, hématologique ni chimique. L'examen histologique a révélé une dégranulation des cellules β des îlots de Langerhans à toutes les doses et cet effet était proportionnel à la dose administrée. Cette observation était toujours présente à la fin de la période de rétablissement de 4 semaines et on a établi qu'elle était liée à l'effet pharmacodynamique du composé.
Chien/ Beagle	3, 3	v.o.	0; 0,8; 16,0; 320 mg/kg/jour	glimépiride	4 sem.	On n'a observé aucune importante altération toxicologique dans les différents groupes de doses. On a constaté, chez une femelle du groupe ayant reçu la plus forte dose, une légère baisse de la consommation de nourriture.
Hoe : BEAK	5, 5	v.o.	0; 0,8; 16,0; 320 mg/kg/jour	glimépiride	26 sem.	L'administration de HOE-490 à des doses de 0,8 mg/kg et de 16,0 mg/kg chez le chien ne s'est soldée par aucune modification toxicologique notable. Chez 2 animaux du groupe ayant reçu la plus forte dose, on a observé une légère perte pondérale. En outre, l'examen histologique a mis en évidence une dégranulation des cellules β dans tous les groupes de doses (réversible durant la période de rétablissement).
	6, 6	v.o.	0; 0,8; 16,0; 320 mg/kg/jour	glimépiride	12 mois	Dans le groupe ayant reçu la plus forte dose, 1 mâle et 1 femelle présentaient des cataractes sous-capsulaires postérieures bilatérales à la fin de l'étude. La femelle a présenté une opacité très marquée du cristallin, et la période de rétablissement s'est prolongée jusqu'à 12 semaines après l'étude. Chez le mâle, l'examen microscopique n'a pas révélé d'altérations histologiques en corrélation avec les anomalies ophtalmiques et chez la femelle, seule la dégénérescence oculaire unilatérale de quelques fibres du cristallin a été relevée. En outre, l'examen histologique a mis en évidence une dégranulation des cellules β dans tous les groupes de dose.
	3, 3	i.v.	0; 0,08; 0,4; 2,0 mg/kg	Métabolite M1 ou M2	2 sem.	On n'a observé aucune modification toxique liée au composé dans les divers groupes de doses. Le seul effet pharmacologique observé a été un léger abaissement de la glycémie, proportionnel à la dose, à la suite de l'administration des doses de 0,40 et de 2,0 mg/kg du métabolite M1.
	3, 3	i.v.	0; 0,08; 0,4; 2,0 mg/kg/jour	glimépiride	4 sem.	On n'a observé aucune modification toxicologique liée au composé dans les divers groupes de doses. Pour ce qui est des effets pharmacologiques, on a constaté, dans tous les groupes de doses, un abaissement de la glycémie et, à l'examen histologique, une dégranulation des cellules β des îlots de Langerhans. Ces deux effets se sont résorbés durant la période de rétablissement de 4 semaines.

*v.o. = voie orale; i.p. = voie intrapéritonéale; i.v. = voie intraveineuse

Études de cancérogénicité et de détermination des doses

Espèce animale/ souche	N^{bre} d'animaux par groupe (M, F)	Dose et voie d'administration	Durée	Observations
Souris/ HOE : NMRKf (SPF71)	48, 48	320, 1 265 ppm dans la nourriture	2 sem. (toxicocinétique)	exposition au médicament validée dans une étude de cancérogénèse
	10, 10	0, 200, 1 000, 5 000, 25 000, 50 000 ppm dans la nourriture	3 mois (détermination des doses)	dose de 5 000 ppm choisie comme dose maximale pour l'étude de cancérogénèse en raison de la saturation de l'absorption
	50, 50	0, 320, 1 265, 5 000 ppm dans la nourriture	24 mois (cancérogénèse)	aucun effet cancérogène n'a été démontré
Rat/ Wistar HOE : WISKf (SPF71)	3, 3	0, 320, 1 000, 5 000, 10 000, 50 000 ppm dans la nourriture	3 mois (détermination des doses)	dose de 320 ppm choisie comme dose maximale pour l'étude de cancérogénèse (008166) en raison du taux de dégranulation maximale des cellules β
	10, 10	0, 320, 1 000, 5 000, 10 000, 25 000, 50 000 ppm dans la nourriture	3 mois (détermination des doses)	dose de 5 000 ppm choisie comme dose maximale pour l'étude de cancérogénèse (009620) en raison de la saturation de l'absorption
	50, 50	0, 32, 100, 320 ppm dans la nourriture	30 mois (cancérogénèse)	aucun effet cancérogène n'a été démontré
	50, 50	0, 320, 1 265, 5 000 ppm dans la nourriture	30 mois (cancérogénèse)	aucun effet cancérogène n'a été démontré

Études de mutagénicité

Type d'étude	Doses	Résultat
Épreuve d'Ames <i>in vitro</i> sur cellules non mammaliennes	4 - 10 000 µg/plaque	négatif
	4 - 5 000 µg/plaque	négatif
	4 - 5 000 µg/plaque (glimépiride-sulfamide)	négatif
	4 - 5 000 µg/plaque (isomère <i>cis</i> du glimépiride)	négatif
	4 - 5 000 µg/plaque (glimépiride-uréthane)	négatif
	4 - 5 000 µg/plaque (glimépiride-éthyluréthane)	négatif
Épreuve <i>in vitro</i> avec HGPRT sur cellules de hamster chinois V79	50 - 600 µg/mL	négatif
Épreuve <i>in vitro</i> sur la synthèse d'ADN non programmée dans des cellules mammaliennes	1 - 1 000 µg/mL	négatif
Recherche <i>in vitro</i> des aberrations chromosomiques sur cellules de hamster chinois V79	10 - 1 250 µg/mL (glimépiride-uréthane)	négatif
	10 - 1 060 µg/mL (glimépiride-éthyluréthane)	négatif
	10 - 100 µg/mL (glimépiride-sulfamide)	négatif
Recherche <i>in vivo</i> des aberrations chromosomiques chez le hamster chinois	0 - 5 000 mg/kg, v.o.	négatif
Recherche <i>in vivo</i> du micronoyau chez la souris	400 mg/kg, v.o.	négatif
	2 500 mg/kg, v.o. (glimépiride-sulfamide)	négatif
	2 000 mg/kg, v.o. (isomère <i>cis</i> du glimépiride)	négatif

Études de toxicité sur la reproduction

Espèce animale/ souche	Voie d'adm.	Dose	N ^{bre} d'animaux/ groupe	Observations
Partie I - Études sur la fertilité				
Souris/Jcl : ICR	v.o.	0; 250; 2 500 mg/kg	7 M	Pas d'effet sur la fertilité des mâles.
Rat/ Hoe : WISKf (SPF71)	nour.	0; 20; 1 000; 50 000 ppm	32 F	Pas d'effet sur la fertilité. Effets postnataux sur l'humérus chez 1 adulte à la dose de 1 000 ppm et chez 11 adultes provenant de 7 portées à la dose de 50 000 ppm.
Partie II – Études de tératologie				
Rat/ Hoe : WISKf (SPF71)	v.o.	0; 1; 50; 2 500 mg/kg	35 F	Pas d'effet sur la gestation, la parturition ni le développement intra-utérin des fœtus, hormis une microphthalmie unilatérale ou bilatérale chez 2 et 4 fœtus dans les groupes ayant reçu 1 et 50 mg/kg respectivement, secondaires à l'hypoglycémie provoquée par le médicament.
Lapin/ himalayen	v.o.	0,0067; 0,0212; 0,0670; 0,32; 3,2; 32 mg/kg du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	15 F	Hypoglycémie durant la gestation et chez les fœtus aux doses de 0,0067 et de 0,0212 mg/kg. Les plus fortes doses ont provoqué une hypoglycémie prolongée, une intolérance, une modification de la consommation de nourriture et du poids corporel, des avortements, et une hausse du nombre de morts intra-utérines. Certains fœtus vivants présentaient une malformation oculaire, des fissures sternales et abdominales, et (ou) des courbures de l'humérus, du tibia et du péroné, et un raccourcissement ou une courbure du fémur. Toutes ces anomalies étaient attribuables à l'hypoglycémie.
Lapin/ himalayen blanc	v.o.	0; HOE 490 à 0,32 mg/kg/jour ou glibenclamide à 0,96 mg/kg/jour	15 F	Les deux substances ont entraîné une hypoglycémie marquée et prolongée. La gestation s'est déroulée normalement chez 14 des 15 femelles du groupe témoin, chez 5 des 15 femelles du groupe ayant reçu l'HOE 490 et chez 2 des 15 femelles du groupe ayant reçu du glibenclamide.
	v.o.	0; HOE 490 à 0,32 mg/kg/jour ou glibenclamide à 0,96 mg/kg/jour	15 F	Avortement et mortalité fœtale chez 5 des 15 femelles traitées par le HOE 490, chez 9 des 15 femelles traitées par le glibenclamide et chez 1 des 15 témoins. On a attribué la mortalité fœtale à l'hypoglycémie.
Lapin/ japonais blanc	v.o.	0; HOE 490 à 3 ou à 15 mg/kg/jour ou gliclazide à 50 mg/kg/jour (2 f.p.j.)	4-12 F	Les deux agents ont causé une hypoglycémie et augmenté le taux d'avortement.
Lapin/himalayen et de Nouvelle- Zélande blanc	v.o.	0,32 mg/kg/jour	15 F 19 F	L'hypoglycémie et le taux d'avortement ont été plus élevés chez le lapin himalayen (11/15) que chez le lapin de Nouvelle-Zélande blanc (2/19).
Partie III – Études sur la périnatalité et la postnatalité				
Rat/ Hoe : WISKf (SPF71)	v.o.	0; 1; 50; 2 500 mg/kg	20 - 22 F	On a noté une augmentation de la mortalité fœtale intra-utérine proportionnelle à la dose dans les groupes ayant reçu les doses de 50 et de 2 500 mg/kg. Un raccourcissement et une courbure de l'humérus droit chez 1 rejeton du groupe ayant reçu la dose de 2 500 mg/kg ont été observés.
	Nour.	0; 50 000 ppm	15 F	Les rejetons exposés au HOE 490 par le lait maternel ont présenté des taux sériques environ 2 fois supérieurs aux taux maternels. Le médicament a causé une hausse de la mortalité et retardé la prise de poids de la progéniture.
	Nour. v.o.	0; 20; 1 000, 5 000 ppm 0; 2 500 mg/kg	10 - 30 F 10 F	On a observé des effets sur l'humérus et le fémur 4 jours après la parturition. L'exposition intra-utérine n'a affecté l'ossature que légèrement. L'exposition par l'allaitement s'est soldée par des malformations osseuses marquées.
	Nour.	50 000 ppm	40 F	Dans la progéniture libérée par césarienne, on a observé une légère hausse de fœtus retardés. Dans la progéniture élevée, on a observé une légère augmentation de la mortalité et une baisse de la prise de poids durant les 2 ^e et 3 ^e semaines de lactation.

Autres études de toxicité

Espèce animale/ souche	Voie d'adm.	Dose	N ^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Potentiel cataractogène				
Bovin <i>in vitro</i>	crystallin de bovin en culture	10 ⁻⁴ M	s.o.	Le HOE 490 n'a eu aucun effet sur le métabolisme du cristallin.
Rat/ Brown-Norway pigmenté	v.o.	0, 1, 50, 250 mg/kg/jour	14	On n'a pas observé d'effet cataractogène du HOE 490.
Immunogénicité				
Souris/A/J et rat/Sprague- Dawley	s.c. (sensibilisation) i.d. (provocation)	200 µg/souris (HOE 490 et MI)	5-10 M 2-3 M	On n'a pas observé d'effet antigénique du HOE 490 ni de son métabolite MI.
Cobaye/ Hartley	v.o. (sensibilisation) i.v. (provocation)	2 mg/kg (sensibilisation) 2 mg/kg (provocation)	10 M	On n'a pas observé d'effet antigénique du HOE 490 ni de son métabolite MI.
Cobaye/ Pirbright White	i.d.	0,1 mL d'une solution à 1%	10 F	Le glimépiride-sulfamide n'a pas provoqué de réaction sensibilisante chez le cobaye dans une épreuve de provocation maximale.

Études de toxicocinétique

Espèce animale/ souche	Dose et voie d'adm.	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Souris/ Crl : NMRI BR	320, 1 265 ppm dans la nourriture	2 sem.	48 M/48 F	Une augmentation de 4 fois la quantité de médicament dans la nourriture s'est traduite par une augmentation de 2 fois la C _{max} , la C _{moy} , et l'ASC ₀₋₂₄ .
Rat/ Wiskf (SPF71)	1 265, 5 000 ppm dans la nourriture	2 sem.	24 M/48 F	Une augmentation de 4 fois la quantité de médicament dans la nourriture s'est traduite par une augmentation de 1,5 et de 1,2 fois la C _{max} et l'ASC ₀₋₂₄ respectivement. La C _{max} et l'ASC ₀₋₂₄ ont été 2,1 et 1,6 fois plus élevées chez les femelles que chez les mâles.
Rat/ Wiskf (SPF71)	2 500 mg/kg par gavage	2 sem.	24 M/24 F	L'ASC ₀₋₂₄ a été 1,9 fois plus élevée chez les femelles que chez les mâles (19,7 et 37,8 μ g/h/mL pour les mâles et les femelles respectivement).
Rat/ Wiskf (SPF71)	5 000 ppm dans la nourriture (groupe 2) 2 500 mg/kg par gavage (groupe 3)	2 sem.	10 F 10 F	Dans le groupe 2, le traitement n'a pas modifié les paramètres endocriniens étudiés. Dans le groupe 3, on a noté une diminution des récepteurs hypophysaires de la LH-RH et une légère diminution du poids des ovaires et de l'utérus. Lors de l'épreuve à la LH-RH, on n'a pas observé de variation de l'œstradiol ni de la réponse de la LH dans le sérum, ni de variation de la teneur hypophysaire en LH et en FSH ou de la teneur ovarienne en œstradiol.

RÉFÉRENCES

Publications portant sur les essais précliniques :

1. Bahr M, Von Holtey M, Muller G, Eckel J. Direct stimulation of myocardial glucose transport and glucose transporter-1 (GLUT1) and GLUT4 protein expression by the sulfonylurea glimepiride. *Endocrinology* 1995; 136: 2547-53.
2. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FGM, Thien T, Smits P. Sulphonylurea derivatives interact selectively with vascular and pancreatic K_{ATP} channels in man. *Neth J Med* 1995; 47: A63-4.
3. Donaubaueer HH, Mayer D. Acute, subchronic and chronic toxicity of the new sulfonylurea glimepiride in rats. *Drug Res* 1993; 43(I)5: 547-9.
4. Eckel J. Direct effects of glimepiride on protein expression of cardiac glucose transporters. *Horm Metab Res* 1996; 28: 508-11.
5. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S, Filipponi P, Santeusano F. Effects of glimepiride on insulin and glucagon release from isolated rat pancreas at different glucose concentrations. *Acta Diabetol* 1996; 33: 25-9.
6. Kramer W, Muller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride at β -cells. *Horm Metab Res* 1996; 28: 464-8.
7. Ladriere L, Malaisse-Lagae F, Fuhlendorff J, Malaisse WJ. Repaglinide, glibenclamide and glimepiride administration to normal and hereditarily diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 335: 227-34.
8. Muller G, Dearey EA, Korndorfer A, Bandlow W. Stimulation of a glycosyl-phosphatidylinositol-specific phospholipase by insulin and the sulfonylurea, glimepiride, in rat adipocytes depends on increased glucose transport. *J Cell Biol* 1994; 126(5): 1267-76.
9. Muller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. *Horm Metab Res* 1996; 28: 469-87.
10. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β -cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. 1994; 1191: 267-77.
11. Muller G, Wied S. The sulphonylurea drug, glimepiride, stimulates glucose transport, glucose transporter translocation, and dephosphorylation in insulin-resistant rat adipocytes *in vitro*. *Diabetes* 1993; 42: 1852-67.

12. Pan J, Chan EK, Yu E, Chen J, Schranz V, Charles MA. Prevention and cure of type I diabetes in the BB rat by islet allotransplantation and glimepiride treatment. *Transplant Proc* 1995; 27(6): 3194.
13. Qi R, Ozaki Y, K, Kurota K, Asazuma N, Yatomi Y, Kume S. Sulphonylurea agents inhibit platelet aggregation and $[Ca^{2+}]_i$ elevation induced by arachidonic acid. *Biochem Pharmacol* 1995; 49(12): 1735-9.
14. Sato J, Ohsawa I, Oshida Y, Sato Y, Sakamoto N. Effects of glimepiride on *in vivo* insulin action in normal and diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 22: 3-9.
15. Schollmeier U, Brunk R, Mayer D. Subchronic and chronic toxicity of the new sulfonylurea glimepiride in dogs. *Drug Res* 1993; 43(II)(10): 1068-71.
16. Schwanstecher M, Manner K, Panten U. Inhibition of K^+ channels and stimulation of insulin secretion by the sulfonylurea, glimepiride, in relation to its membrane binding in pancreatic islets. *Pharmacol* 1994; 49: 105-11.

Publications sur les essais cliniques et articles de synthèse portant sur le glimépiride :

1. Anonyme (Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. Anonyme (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837-53.
3. Badian M, Korn A, Lehr K-H, Malerczyk V, Waldhaus W. Absolute bioavailability of glimepiride (AMARYL®) after oral administration. *Drug Metab Drug Interact* 1994; 11(4): 331-9.
4. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FGM, Thien T, Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* 1996; 39:1083-90.
5. Bijlstra PJ, Russel FGM, Thien T, Lutterman A, Smits P. Effects of tolbutamide on vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. Comparison with literature data on glibenclamide and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28:512-6.
6. Bloomgarden ZT. New and traditional treatment of glycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(3): 295-9.
7. Cheng YY, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005 Jan 18; 172(2):213-26.

8. Clark CM, Helmy AW, Clinical trials with Glimpiride. *Drugs of Today* 1998; 34(5): 401-8.
9. Clark HE, Matthews DR. The effect of glimepiride on pancreatic β -cell function under hyperglycaemic clamp and hyperinsulinaemic, euglycaemic clamp conditions in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1996; 28: 445-50.
10. Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res* 1996; 28: 426-9.
11. Draeger E. Clinical profile of glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(Suppl): S139-46.
12. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp H-J, Schuler E, Roskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (AMARYL®) a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 419-25.
13. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28: 496-507.
14. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996; 19(8): 849-56.
15. Jack DB. Type II diabetes: how to use the new oral medications. *Geriatrics* 1996; 51(4): 33-7.
16. Koltai MZ. Influence of hypoglycaemic sulphonylureas on the electrophysiological parameters of the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; Suppl 1: S15-20.
17. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 55(4): 563-84.
18. Levien T, Baker DE. Reviews of glimepiride and anastrozole. *Hosp Pharm* 1996; 31(10): 1297-1302.
19. Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 451-5.
20. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein H, Lau D, Ludwig S, Yale J-F, Zinman B, Lillie D, Steering and Expert Committees. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998; 159(8Suppl): S1-S29.

21. Morris AD, Boyle D, McMahon AD, Pearce H, Evans J, Newton RW. ACE Inhibitor Use Is Associated With Hospitalization for Severe Hypoglycemia in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 1997 Sept; 20(9): 1363-7.
22. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2001 April; 69(4): 194-200.
23. Niemi M, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *J Clin Pharmacol* 2000; 50: 591-5.
24. Pogatsa G. What kind of cardiovascular alterations could be influenced positively by oral antidiabetic agents? *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31(Suppl): S27-31.
25. Ratheiser K, Korn A, Waldhausl W, Komjati M, Vierhapper H, Badian M, Malerczyk V. Dose relationship of stimulated insulin production following intravenous application of glimepiride in healthy man. *Drug Res* 1993; 43(II)(8): 856-8.
26. Riddle MC. Combined therapy with a sulfonylurea plus evening insulin: safe, reliable, and becoming routine. *Horm Metab Res* 1996; 28: 430-3.
27. Riddle MC, Tactics for type II diabetes. *Current Therapies for Diabetes*. 1997; 26(3):659-77.
28. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res* 1996; 28: 434-9.
29. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* 1996; 39: 1617-24.
30. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19(11): 1194-9.
31. Roskamp R. Safety aspects of oral hypoglycaemic agents. *Diabetologia* 1996; 39: 1668-72.
32. Roskamp R, Wernicke-Panten K, Draeger E. Clinical profile of the novel sulfonylurea glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31(Suppl): S33-42.
33. Schneider J. An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28: 413-8.

34. Smits P. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. *Diabetologia* 1997; 40: S160-1.
35. Smits P, Bijlstra PJ, Russel FGM, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31(Suppl): S55-9.
36. Smits P, Bijlstra P, Thien T, Lutterman JA. Vascular effects of sulphonylurea derivatives in humans. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:A430, Abstract PC-36.
37. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ, DeCherney GS, Mullican WS, Stonesifer LD. Short-term comparison of once- versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 671-6.
38. Toyota T, Fukao A, Kaneko T, Suda T, Maruhama Y, Satoh J. Clinical evaluation of glimepiride (HOE 490) in non-insulin-dependent diabetes mellitus – a double-blind placebo-controlled study / Phase III additional Study. July 14, 1997.
39. van der Wal PS, Draeger KE, van Iperen AM, Martini C, Aarsen M, Heine RJ. Beta cell response to oral glimepiride administration during and following a hyperglycaemic clamp in NIDDM patients. *Diabet Med* 1997; 14: 556-63.
40. Vegh A, Papp JG. Haemodynamic and other effects of sulphonylurea drugs on the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31(Suppl): S43-53.
41. Wolfe JK, Schneider J, Guzman J, Chylack LT. Glimepiride does not cause cataracts in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(4): S806.
42. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Current Therapies for Diabetes*. 1997; 26(3): 511-22.
43. Once daily glimepiride in type 2 diabetes mellitus: possible tolerability advantages. *Drug & Therapy Perspective* 1998; 12(2): 1-5.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

AMARYL® Comprimés de glimépiride

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AMARYL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AMARYL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

AMARYL est un médicament employé pour traiter le diabète de type 2. Le nom chimique d'AMARYL est « glimépiride »; ce produit appartient à une classe de médicaments appelée sulfonylurées.

Pour bien contrôler votre diabète, il est très important de suivre les recommandations de votre médecin concernant votre régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Il est aussi bien important que vous mesuriez votre taux de sucre sanguin comme votre médecin vous l'a recommandé.

Effets de ce médicament :

AMARYL est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à l'exercice physique et à la perte de poids dans le but d'abaisser le taux de sucre sanguin chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas à eux seuls de maîtriser le taux de sucre dans le sang.

AMARYL peut être utilisé en association avec la metformine lorsque l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments seul à des patients soumis à un régime alimentaire et à un programme d'exercice physique ne permet pas de maîtriser le taux de sucre dans le sang.

AMARYL est également indiqué en association avec l'insuline dans le but d'abaisser le taux de sucre sanguin chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique associés à un hypoglycémiant oral (un médicament utilisé pour abaisser le taux de sucre sanguin) ne permettent pas de maîtriser le taux de sucre dans le sang.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

AMARYL est contre-indiqué si vous avez :

- Diabète de type 1;
- Hypersensibilité ou allergie connue à AMARYL, aux sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament. Voir les ingrédients non médicinaux importants;
- Acidocétose diabétique (état d'urgence causé par un taux de sucre sanguin élevé, un manque d'insuline et une accumulation de cétones [composés chimiques] dans le sang et l'urine), accompagnée ou non de coma; cet état doit être traité par insulinothérapie;
- En cas de grossesse ou d'allaitement.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient médicinal d'AMARYL est le glimépiride.

Ingrédients non médicinaux importants :

Les comprimés AMARYL contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, povidone et stéarate de magnésium. De plus, les comprimés AMARYL à 1 mg contiennent de l'oxyde ferrique; les comprimés à 2 mg contiennent de l'oxyde ferrique et de l'AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, et les comprimés à 4 mg contiennent de l'AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium.

Formes posologiques :

AMARYL est offert en comprimés dosés à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg pour administration orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous souffrez d'une maladie des reins, d'une maladie du foie, d'une maladie du cœur ou d'une maladie du sang due à un déficit en G6PD (type d'anémie), vous devez en parler avec votre médecin AVANT de prendre AMARYL.

- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous avez déjà eu une réaction allergique à AMARYL ou à un autre médicament de la classe des sulfonylurées ou des sulfamides.
- Votre médecin a prescrit ce médicament pour vous seulement, pour traiter votre diabète. Comme tout autre médicament sur ordonnance, ce médicament ne doit être pris que par la personne à qui il a été prescrit. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.
- Portez en tout temps une chaînette au cou ou un bracelet d'identification médicale. Vous devriez aussi porter sur vous une carte d'identité précisant que vous êtes diabétique et la liste des médicaments que vous prenez.

Faible taux de sucre sanguin (hypoglycémie) :

- Si votre taux de sucre sanguin est trop bas, vous pouvez avoir les symptômes suivants : des tremblements, de la faiblesse, de la somnolence, de la confusion ou encore, vous pourriez avoir très faim. Vous pourriez aussi transpirer beaucoup,

avoir la vue brouillée, le cœur qui bat plus vite, de la difficulté à vous concentrer ou avoir un mal de tête qui persiste. Les signes d'une hypoglycémie grave peuvent comprendre une désorientation, une perte de conscience ou des convulsions.

- Votre taux de sucre sanguin peut descendre trop bas pendant que vous prenez AMARYL, en particulier si vous avez sauté un repas, si vous avez fait de l'exercice durant une longue période, si vous avez bu de l'alcool, ou encore si vous prenez un autre médicament pour traiter le diabète ou d'autres médicaments pouvant faire baisser votre taux de sucre sanguin en plus d'AMARYL (des exemples de ces médicaments sont présentés à la section INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT, ci-dessous).
Assurez-vous de savoir ce que vous devez faire si votre taux de sucre sanguin descend trop bas (renseignez-vous auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou d'une personne-ressource sur le diabète). Indiquez aussi à votre entourage (vos amis, vos parents ou vos collègues de travail) ce qu'il faut faire si votre taux de sucre sanguin descend trop bas.

Grossesse et allaitement :

Vous ne devez pas prendre AMARYL si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous allaitez, si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez en aviser votre médecin. Celui-ci pourrait décider de vous prescrire de l'insuline pendant cette période.

Conduite d'un véhicule ou opération de machinerie :

La vigilance et le temps de réaction peuvent être diminués par un taux de sucre sanguin trop faible ou trop élevé (hypoglycémie ou hyperglycémie), surtout au début ou à la suite d'une modification du traitement ou lorsqu'AMARYL n'est pas pris de façon régulière. Cela peut altérer votre capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Médicaments et aliments à éviter :

Avant de prendre un autre médicament, y compris les médicaments en vente libre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

- Évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez ce médicament.
- Plusieurs médicaments peuvent entrer en interaction avec AMARYL et provoquer une hypoglycémie pouvant être grave. C'est le cas, par exemple, de l'aspirine (AAS), des médicaments de la classe des « sulfas », (p. ex., les sulfonamides), de la warfarine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de certains antibiotiques (p. ex., la clarithromycine, la tétracycline) et des bêta-bloquants.
- La prise de certains médicaments peut rendre votre diabète plus difficile à maîtriser. Il s'agit notamment des diurétiques (médicaments qui font uriner), des corticostéroïdes (comme la prednisone), des inhibiteurs de l'ECA (médicaments servant à traiter la pression sanguine élevée [hypertension]), des contraceptifs oraux et de certains médicaments contre le rhume et les allergies.

- Lorsque le colésévélam (liant des acides biliaires qui réduit le taux de cholestérol) est administré en concomitance avec AMARYL, l'absorption d'AMARYL est réduite, ce qui peut entraîner une augmentation du glucose sanguin. AMARYL doit être pris au moins quatre heures avant le colésévélam.
- Si vous prenez l'un de ces produits ou d'autres médicaments, dites-le à votre médecin et à votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

AMARYL se prend habituellement une seule fois par jour, au petit-déjeuner ou avec le premier repas consistant de la journée. Les comprimés AMARYL doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ un demi-verre), sans être mâchés. Votre médecin vous renseignera sur la quantité de comprimés à prendre et vous dira à quel moment vous devez les prendre. Il est essentiel de bien suivre les instructions de votre médecin.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante.

Ne prenez pas 2 doses en même temps.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires :

Comme n'importe quel médicament, AMARYL peut causer des effets secondaires. Ces effets peuvent cependant varier d'une personne à l'autre. Par ailleurs, le fait que certaines personnes ont eu ces effets secondaires ne veut pas dire que vous les aurez aussi.

Si vous avez des problèmes avec l'un ou l'autre des effets secondaires ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien :

- perte de cheveux
- goût anormal
- prise de poids
- nausées légères (maux de cœur) ou vomissements;
- étourdissements;
- faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – voir les renseignements ci-dessus;
- la prise de ce médicament peut rendre votre peau plus sensible aux effets du soleil et causer des coups de soleil ou des éruptions cutanées; prenez soin de vous protéger en appliquant un écran solaire quand vous sortez; évitez les lampes solaires et les lits de bronzage.

Appelez tout de suite votre médecin si vous avez l'un des effets secondaires suivants :

- fièvre, frissons ou mal de gorge d'origine inexpliquée;
- saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels;
- jaunissement de la peau ou des yeux, urine de couleur foncée ou selles de couleur claire;
- éruptions cutanées ou urticaire;
- œdème, enflure des jambes ou prise de poids inattendue.

Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement si vous présentez :

- Réactions allergiques graves (réaction cutanée grave, enflure de la gorge, des lèvres et de la langue, difficulté à respirer ou à avaler)

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'AMARYL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière directe.
- Gardez ce médicament (comme tous les autres) hors de la portée des enfants.
- Ne conservez pas de médicaments dont la date de péremption est dépassée ou des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 29 décembre 2016