Artwork Approval Form						Format No.
Artwork No.	MP/STR/FA/ADR/PIL-19/A	Type of Board & Paper		40/45 GSM Paper		DESIGNED BY
Supersedes No.	NA	Embossing	NA			
CC No.	NA	Lamination	NA	Colours		QA
Product Name	Adride-M	Varnish	NA	CMYK	Pantone	
Material Name	Insert	No. of Folds	2	NA	Yes	PR
Customer Name	Strides	Dimension in MM				
		L x B x H	Foil Width	L x H		QC
History	New	NA	NA	185x245		
		Capsule/Tablet Size		19.5x9		APPROVED BY QA HEAD
Country	French Africa	Layout No./Container		BFBQS-6720/3		

REVIEWED BY

Note: As a result of CMYK colours can vary batch to batch

BLACK

Front & Back Printing. To be supplied with folded size: 92.5 x 122.5 mm. Brand name appearing Top.

7960

ADRIDE®-M

Metformin Hydrochloride (ER) 500mg & Glimepiride 2mg Tablets

COMPOSITION
Each Uncoated Bi-layered tablet contains:
Glimepiride USP ..... 2 mg
Metformin Hydrochloride USP ..... 500 mg
(In Extended Release Form)
Excipients ..... q.s.

CLINICAL PHARMACOLOGY
ADRIDE-M contains two oral anti-hyperglycaemic drugs glimepiride and metformin hydrochloride used in the management of type-2 diabetes (NIDDM).

Pharmacodynamics
Glimepiride: The primary mechanism of action of glimepiride in lowering blood glucose appears to be dependent on stimulating the release of insulin from functioning pancreatic beta cells. In addition, extra-pancreatic effects may also play a role in the activity of sulphonylureas such as glimepiride.
Metformin: Metformin improves glucose tolerance in patients with type-2 diabetes (NIDDM), lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Hence, the combination of glimepiride and metformin Extended Release complements each other and provides better glycemic control in management of type-2 diabetes and probably in the prevention of its associated macrovascular and microvascular complications.

Pharmacokinetics
Absorption
Glimepiride: After oral administration, glimepiride is completely absorbed from the GI tract. Studies have shown significant absorption of glimepiride within 1 hour after administration and peak drug levels (Cmax) at 2 to 3 hours. When glimepiride was given with meals, the mean Tmax (time to reach Cmax) was slightly increased (12%) and the mean Cmax and AUC (area under the curve) were slightly decreased (8% and 9%, respectively).
Metformin Extended Release: The absolute bioavailability of a metformin 500 mg tablet given under fasting conditions is approximately 50-60%. Following a single oral dose of Metformin Extended Release, Cmax is achieved within 4-8 hours. Peak plasma levels are approximately 20% lower compared to the same dose of metformin immediate release, however, the extent of absorption (as measured by AUC) is similar to immediate release. Both high and low fat meals had the same effect on the pharmacokinetics of sustained release.

Distribution
Glimepiride: After intravenous dosing in normal subjects, the volume of distribution (Vd) was 8.8 L (113 mL/kg). Protein binding was greater than 99.5%.
Metformin Extended Release: Metformin is negligibly bound to plasma proteins, in contrast to sulphonylureas, which are more than 90% protein bound. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. Distribution studies with metformin sustained release have not been conducted. At usual clinical doses and dosing schedules of immediate-release metformin, steady state plasma concentrations of metformin are reached within 24-48 hours and are generally <1 µg/mL. During controlled clinical trials of immediate-release metformin, maximum metformin plasma levels did not exceed 5 µg/mL, even at maximum doses.

Metabolism
Glimepiride: Glimepiride is completely metabolized by oxidative biotransformation. The major metabolites are the cyclohexyl hydroxy methyl derivative (M1) and the carboxy derivative (M2). Cytochrome P450 11 C8 has been shown to be involved in the biotransformation of glimepiride to M1. M1 is further metabolized to M2 by one or several cytosolic enzymes. M1, but not M2, possesses about 1/3 of the pharmacological activity as compared to its parent; however, whether the glucose-lowering effect of M1 is clinically meaningful is not clear.
Metformin Extended Release: Metabolism studies with metformin Extended Release have not been conducted. However, intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin immediate release does not undergo hepatic metabolism or biliary excretion.

Excretion
Glimepiride: When 14C-glimepride was given orally, approximately 60% of the total rad activity was recovered in the urine in 7 days and M1 (predominant) and M2 accounted for 80-90% of that recovered in the urine. Approximately 40% of the total radioactivity was recovered in feces and M1 and M2 (predominant) accounted for about 70% of that recovered in feces. No parent drug was recovered from urine or feces.
Metformin: Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism or biliary excretion. Renal clearance of metformin is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

INDICATIONS
ADRIDE-M is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients with type-2 diabetes who are already treated with a combination of glimepiride and metformin or whose diabetes is not adequately controlled with metformin alone, or for those patients who have initially responded to glimepiride alone and require additional glycaemic control.

DOSAGE & ADMINISTRATION
General
Dosage should be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance. The combination should be given once daily with meals and should be started at a dose. The initial recommended dose is one tablet once daily with breakfast or first main meal of the day. Starting dose for patients inadequately controlled on metformin monotherapy
ADRIDE-M may be initiated once daily, and gradually titrated after assessing the therapeutic response. Starting dose for patients who initially responded to glimepiride monotherapy and require additional glycaemic control
Based on the most stringent dose of glimepiride (1 or 2 mg), ADRIDE-M may be initiated once daily, and gradually titrated after assessing the therapeutic response.

Starting dose for patients switching from combination therapy of glimepiride plus metformin as separate tablets ADRIDE-M may be initiated based on the dose of glimepiride and metformin already being taken.

Maximum Recommended Dose
The maximum recommended dose for glimepiride is 8 mg daily. The maximum recommended daily dose for metformin Extended Release is 2000 mg in adults.

CONTRAINDICATIONS
Renal disease or renal dysfunction, as suggested by serum creatinine levels ≥1.5 mg/dL (males), ≥1.4 mg/dL (females) or abnormal creatinine clearance, which may also result from conditions such as cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, and septicaemia. Hepatic impairment. Known hypersensitivity to this product or any of its components. Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis, with or without coma. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin. Patients undergoing radiologic studies involving intravascular administration of iodinated contrast materials, because the use of such products may result in acute alteration of renal function.

WARNING & PRECAUTIONS
Cardiac effects
The administration of oral hypoglycaemic drugs (tolbutamide) has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. In view of close similarities between the oral hypoglycaemic drugs, this warning also applies for glimepiride.
Lactic acidosis
Lactic acidosis is a rare, but serious, metabolic complication that can occur due to metformin accumulation during treatment with glimepiride and metformin combination therapy; when it occurs, it is fatal in approximately 50% of cases. When metformin is implicated as the cause of lactic acidosis, metformin plasma levels >5 µg/mL are generally found. The reported incidence of lactic acidosis in patients receiving metformin hydrochloride is very low (approximately 0.03 cases/1000 patient-years, with approximately 0.015 fatal cases/1000 patient years). Reported cases have occurred primarily in diabetic patients with significant renal insufficiency and congestive heart failure. Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital setting. In a patient with lactic acidosis, metformin should be discontinued immediately and general supportive measures promptly instituted. Because metformin hydrochloride is dialysable, prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove the accumulated metformin.

Hypoglycaemia
All sulphonylurea drugs are capable of producing severe hypoglycaemia. Proper patient selection, dosage, and instructions are important to avoid hypoglycaemic episodes.
Loss of control of blood glucose
When a patient stabilized on any diabetic regimen, is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of glycaemic control may occur. At such times, it may be necessary to withhold the diabetic regime and temporarily administer insulin. The oral antidiabetic therapy may be reinstituted after the acute episode is resolved.
Alcohol intake
Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Patients should be warned against excessive alcohol intake, while receiving metformin.
Hypoxic states
Cardiovascular collapse (shock) from whatever cause, acute congestive heart failure, acute myocardial infarction and other conditions characterized by hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur in patients on metformin therapy, the drug should be promptly discontinued. Hemolytic anaemia Treatment of patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency with sulfonylurea agents can lead to Haemolytic anaemia. Since glimepiride is a sulfonylurea agent, caution should be used in patients with G6PD deficiency and non-sulfonylurea alternative should be considered

Pregnancy
Abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with the higher incidence of congenital abnormalities. Most experts suggest insulin be used to maintain the blood glucose levels as close to normal as possible. The use of glimepride and metformin combination is not recommended for use in pregnancy. Lactation Studies in lactating rats show that metformin is excreted into milk and reaches levels comparable to those in plasma. Similar studies have not been conducted on nursing mothers. Also Glimepride should not be used by breast-feeding mothers. Hence, the use of glimepride and metformin combination is not recommended for use in lactating mothers, and if the diet alone is inadequate for controlling blood glucose, insulin therapy should be considered
Paediatric use Safety and effectiveness of glimepride and metformin combination in pediatric patients have not been established.
Geriatric use
Metformin is known to be excreted by the kidneys, and because risk of serious adverse reactions to the drug is greater in patients with impaired renal function, glimepride and metformin should be used only in patients with normal renal function. Because aging is associated with reduced renal function, glimepride and metformin combinations should be used with caution in the elderly.

DRUG INTERACTIONS
Cationic drugs: Certain medications used concomitantly with metformin may increase the risk of lactic acidosis. Cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretions (e.g. amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, ranitidine, or vancomycin) may decrease metformin elimination by competing for common renal tubular transport systems. Hence, careful patient monitoring and dose adjustment of metformin/cationic drug is recommended. Microcidic (systemic route, oromucosal gel) and Phenylbutazone (systemic route) increases hypoglycaemic effect of glimepiride.
Furosemide: A single-dose, metformin-furosemide drug interaction study in healthy subjects demonstrated that pharmacokinetic parameters of both compounds were affected by co-administration. Furosemide increased the metformin plasma and blood Cmax by 22% and blood AUC by 15%, without any significant change in metformin renal clearance. When administered with metformin, the Cmax and AUC of furosemide were 31% and 12% smaller, respectively, than when administered alone, and the terminal half-life was decreased by 32%, without any significant change in furosemide renal clearance.

Vitamin B12: Metformin may result in subopti mal oral vitamin B12 absorption by competitively blocking the calcium dependent binding of the intrinsic factor- vitamin B12 complex to its receptor. The reaction very rarely results in pernicious anemia to which is reversible with discontinuation of metformin and supplementation with vitamin B12.

Miglitol: Miglitol appears to enhance the absorption of metformin. Increases plasma metformin Cmax and AUC by 20% and 9% respectively and increases the amount of metformin excreted in the urine.

Danazol: If the use of this active substance cannot be avoided, the patient's urine and blood glucose must be monitored. It may be necessary to adjust the dose of glimepiride and metformin during and after treatment with danazol.

Salicylates: If salicylates are administered or discontinued in patients receiving oral antidiabetic agents, patients should be monitored for hypoglycaemia or loss of blood glucose control.

Thiazide: Interactions between thiazide diuretics and oral antidiabetic agents decreases insulin sensitivity thereby raising blood glucose intolerance and hyperglycaemia. Hence diabetic patients should be monitored closely.

Other: Concomitant administration of angiotensin enzyme inhibitors (captopril, enalapril), other antidiabetic drugs (insulin, acarbose) beta-blockers, fluoroquinolone, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), sulphonamides and NSAIDs, increases sensitivity to insulin and consequently blood glucose lowering effect and may in some instances, cause hypoglycaemia. Patients receiving estrogens or oral contraceptives, phenytoin, quinolones should be closely monitored for loss of diabetic control.

UNDESIRABLE EFFECTS
Gastrointestinal disturbances: Nausea, diarrhoea, abdominal pain, constipation, vomiting and metallic taste in mouth may occur. These reactions are generally dose related and disappear when the dose is reduced.
Dermatological effects: Rash, pruritus, urticaria, erythema & flushing.
Miscellaneous: Headache and dizziness.
Haematologic Reactions: Leukopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, haemolytic anaemia, aplastic anaemia, and pancytopenia have been reported with sulfonylureas, including glimepride.
Metabolic Reactions: Hepatic porphyria reactions and disulfiram-like reactions have been reported with sulfonylureas, including glimepride. Cases of hyponatremia have been reported with glimepride and all other sulfonylureas, most often in patients who are on other medications or have medical conditions known to cause hyponatremia or increase release of antidiuretic hormone. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion has been reported with sulfonylureas, including glimepride, and it has been suggested that certain sulfonylureas may augment the antidiuretic action of another intrinsic hormone, enhance release of ADH. Hypoglycaemia: Glimepride appears to be associated with a low incidence of hypoglycaemia. Although Glimepride has the potential to produce adverse cardiovascular effects, glimepride has been an established agent for the treatment of type-2 diabetes for a number of years without producing adverse cardiovascular effects.

OVERDOSAGE
Overdosage of sulfonylureas, including glimepride, can produce hypoglycaemia. Mild hypoglycaemic symptoms without loss of consciousness or neurologic findings should be treated aggressively with oral glucose and adjustments in drug dosage and/or meal patterns. Close monitoring should continue until the physician is assured that the patient is out of danger. Severe hypoglycaemic reactions with coma, seizure, or other neurological impairment occur infrequently, but constitute medical emergencies requiring immediate hospitalization. If hypoglycaemic coma is diagnosed or suspected, the patient should be given a rapid IV injection of concentrated (50%) glucose solution. This should be followed by a continuous infusion of more dilute (10%) glucose solution at a rate that will maintain the blood glucose level above 100 mg/dL. Patients should be closely monitored for a minimum of 2 to 48 hours, because hypoglycaemia may recur after apparent clinical recovery. Lactic acidosis is a rare, but serious, metabolic complication that can occur if metformin accumulates during treatment due to overdosing. Strict monitoring should be continued until the doctor is sure that the patient is out of danger.

PRESENTATION
10 tablets packed in Alu/Alu Blister and 3 Blisters packed in a carton along with pack insert.

STORAGE : Store below 30°C & protect from light.

Keep medicine out of reach of children.

Manufactured for:
Strides
Strides Pharma Science Ltd.
Bangalore-India

MP/STR/FA/ADR/PIL-19/A

Front Side

7960

ADRIDE®-M

Metformin Chlorhydrate (LP) 500mg et Glimepride 2mg Comprimés

COMPOSITION
Chaque comprimé non enrobé à double couche contient :
Glimepride USP ..... 2 mg
Metformin Chlorhydrate USP ..... 500 mg
(Sous forme à libération prolongée)
Excipients ..... q.s.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE
ADRIDE M contient deux médicaments anti-hyper glycémiques oraux, Glimépride et Metformine chlorhydrate utilisé dans la prise en charge du diabète de type 2 (DNID).

Pharmacodynamie
Le Glimépride: Le principal mécanisme d'action du Glimépride à abaisser le glycémie est la stimulation de la libération d'insuline par la cellule bêta du pancréas. En outre, les effets extra-pancréatiques peuvent également jouer un rôle dans l'activité des sulfonylurées comme le Glimépride.
Metformine: La Metformine améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2 (DNID), abaissant du glucose plasmatique basale et postprandiale. La Metformine diminue la production hépatique de glucose, diminue l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption du glucose et l'utilisation périphérique. Par conséquent, la combinaison de Metformine et de Glimépride libération prolongée complète l'autre et permet un meilleur contrôle glycémique dans la gestion du diabète de type 2 et probablement dans la prévention des complications macrovasculaires sont associé et les complications microvasculaires.

Pharmacocinétique
Absorption
Le Glimépride: Après administration orale, le glimépride est complètement absorbé par le tractus gastro intestinal. Des études ont montré une absorption significative du glimépride 1 heure après l'administration du médicament et le Cmax atteint après 2 à 3 heures. Lorsque le glimépride a été administré avec les repas, le Tmax (temps pour atteindre la Cmax) a été légèrement augmenté (12%) et la Cmax et la AUC (aire sous la courbe) ont été légèrement diminué (8% et 9%, respectivement).
Metformine à libération prolongée: La biodisponibilité absolue de Metformine 500 mg comprimé donnée jeûnes est d'environ 50-60%. Après une dose orale unique de Metformine à libération prolongée, la Cmax est atteinte dans 4-8 heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont environ 20% plus faible par rapport à la même dose de Metformine à libération immédiate, cependant, le degré d'absorption (mesurée par l'ASC) est similaire à libération immédiate. Les repas riche et faible en graisses ont le même effet sur la pharmacocinétique de la libération prolongée.

Distribution
Le Glimépride: Après administration par voie intraveineuse chez des sujets normaux, le volume de distribution (Vd) est de 8.8 L (113 mL/kg). La liaison aux protéines était supérieure à 99.5%.
Metformine à libération prolongée: La liaison de Metformine aux protéines plasmatiques est négligeable, contrairement aux sulfonylurées, qui sont liées à plus de 90% aux protéines plasmatiques. La Metformine diffuse dans les érythrocytes, les plus probables en fonction du temps. Des études de distribution avec la Metformine à libération prolongée ne pas été menée. Aux posologies usuelles cliniques et schémas posologiques à libération immédiate Metformine, les concentrations plasmatiques de Metformine sont atteintes en 24-48 heures et sont généralement <1 µg / ml. Au cours des essais cliniques contrôlés de la Metformine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques pas maximales de Metformine n'a pas dépassé 5 µg / ml, même aux posologies maximales.

Métabolisme
Glimépride: Le Glimépride est complètement métabolisé par oxydative biotransformation. Les principaux métabolites sont le dérivé de méthyl cyclohexyle hydroxy (M1) et le dérivé carboxy (M2). Cytochrome P450 11 C8 a été montré pour être impliqués dans la biotransformation du glimépride en M1. M1 est ensuite métabolisé en M2 par un ou plusieurs enzymes cytosoliques. M1, mais non M2, possède environ 1/3 de l'activité pharmacologique par rapport à son parent, mais la signification clinique de l'effet hypoglycémiant de M1 n'est pas claire.
Metformine à libération prolongée: Les études de métabolisme avec la Metformine à libération prolongée n'ont pas été menée. Toutefois, une étude menée après une dose unique par voie intraveineuse chez des sujets normaux démontre que la Metformine à libération immédiate ne subit pas de métabolisme hépatique ou excrétion biliaire.

Excrétion
Le Glimépride: Lorsque 14C- Glimépride a été administré par voie orale, environ 60% de la radioactivité totale a été retrouvée dans les urines en 7 jours et M1 (en majorité) et M2 représentent 80-90% de cette récupération dans l'urine. Environ 40% de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces et M1 et M2 (en majorité) ont représenté environ 70% de la retrouvée dans les fèces. Aucune molécule mère n'a été retrouvée dans l'urine ou les fèces.
Metformine: L'étude menée chez des sujets normaux après une dose unique par voie intraveineuse montre que la Metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et ne subit pas de métabolisme hépatique ou excrétion des voies biliaires. La clairance rénale de la Metformine est d'environ 3.5 fois supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination du Metformine. Après administration orale, environ 90% du médicament absorbé est éliminé par voie rénale dans les 24 premières heures, avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6.2 heures. Dans le sang, la demi-vie est d'environ 17.6 heures, ce qui suggère que la masse des hématies pourrait être un compartiment de distribution.

INDICATIONS
ADRIDE-M est indiqué comme un traitement adjuvant au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ont déjà été traités avec une combinaison de Glimépride et la Metformine ou du seul le cas où le diabète n'est pas suffisamment contrôlé par la Metformine seule, ou pour les patients qui ont initialement réagi au Glimépride seul et nécessitent un contrôle glycémique supplémentaire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
General
La posologie doit être ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. L'association doit être administrée une fois par jour avec le repas et doit être débuté à faible dose. La dose initiale recommandée est de un comprimé une fois par jour avec petit déjeuner ou le premier repas principal de la journée.
Dose de départ chez les patients sur Metformine en monothérapie insuffisamment contrôlée
ADRIDE M peut être initié une une prise par jour, et augmenté progressivement après évaluation de la réponse thérapeutique.

Dose initiale pour les patients ayant initialement répondu au Glimépride en monothérapie et nécessitant un contrôle glycémique de plus faible la dose initiale, de Glimepride, (1 ou 2mg), ADRIDE M peut être initié qu'une prise par jour, et augmenté progressivement après évaluation de la réponse thérapeutique. La dose initiale pour les patients ayant reçu un traitement d'une association de Glimépride et de Metformine en comprimés séparés ADRIDE M, peut être initié en fonction de la dose de Glimépride et de Metformine déjà prise

Dose maximale recommandée
La dose maximale recommandée pour le Glimépride est de 8 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée pour la Metformine libération prolongée est de 2550 mg chez les adultes.

CONTRAINDICATIONS
Insuffisance rénale ou de dysfonction rénale, telle que suggérée par la créatinémie sérique ≥ 1.5 mg / dl (hommes), ≥ 1.4 mg / dl, (femmes) ou clairance de la créatinine anormale, ce qui peut également résulter d'affections telles que collapsus cardiovasculaire (choc), aigu du myocarde infarctus du myocarde, et la septicémie. Insuffisance hépatique. Hypersensibilité connue à ce produit ou l'un de ses composants. Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique, avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doivent être traités avec de l'insuline. Les patients qui subissent des études radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'utilisation de ces produits peut entraîner une détérioration aiguë de la fonction rénale.

AVERTISSEMENT & MESSENGARDE
Effets cardiaques
L'administration des hypoglycémiants oraux (tolbutamide) a été signalé être associée à une mortalité cardiovasculaire accru par rapport à un traitement par régime seul ou régime alimentaire plus insuline. Compte tenu des similitudes entre les médicaments hypoglycémiants oraux, cet avertissement s'applique également aux produits pour le Glimépride.
L'acidose lactique
L'acidose lactique est une maladie rare, mais grave, complication métabolique qui peut se produire en raison de l'accumulation de Metformine pendant le traitement par la glimépride et la metformine thérapie de combinaison, quand elle se produit, elle est mortelle dans environ 50% des cas. Lorsque la metformine est considérée comme la cause de l'acidose lactique, les concentrations plasmatiques de Metformine> 5 µg / ml, sont généralement trouvés. L'incidence déclarée d'acidose lactique chez les patients recevant du chlorhydrate de Metformine est très faible (environ 0.03 cas pour 1000 années-patients, avec environ 0.015 mortalités cas pour 1000 années-patients). Les cas signalés sont survenus principalement chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale importante et une insuffisance cardiaque congestive. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en un lieu hospitalier. Chez un patient présentant une acidose lactique, la Metformine doit être interrompue immédiatement et mesures générales de soutien mis en place rapidement. Parce que le chlorhydrate de Metformine est dialysable, l'hémodialyse rapide est recommandée de corriger l'acidose et éliminer la Metformine accumulée.

Hypoglycémie
Tous les sulfonylurées sont capables de produire une hypoglycémie graves. Une bonne sélection des patients, la posologie et les instructions sont importantes pour éviter des episodes d'hypoglycémie. Perte de contrôle de la glycémie Lorsqu'un patient stabilisé sur n'importe quel régime diabétique, est exposé à des stress de type fièvre, traumatisme, infection ou interventions chirurgicale, une perte temporaire de contrôle de la glycémie peuvent survenir. Dans ces moments, il peut être nécessaire de suspendre le régime diabétique et administrer temporairement de l'insuline. La traitement antidiabétique oral peut être réétablie après l'episode aigu terminé.
La consommation d'alcool
L'alcool est connu pour potentialiser l'effet de la Metformine sur le métabolisme du lactate. Les patients doivent être mis en garde contre la consommation d'alcool excessive, tout en recevant la Metformine.
États hypoxiques
Collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes, insuffisance cardiaque aiguë, infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été liés à l'acidose lactique et peuvent entraîner une azotémie extra-rénale. Lorsque de tels événements surviennent chez les patients sous Metformine, le traitement doit être immédiatement interrompu.
Anémie hémolytique
Le traitement des patients atteints de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) avec des sulfamides hypoglycémiants peuvent initialiser une anémie hémolytique. Depuis le Glimépride est une sulfonylurée, la prudence doit être utilisé chez les patients présentant un déficit en G6PD et une alternative non-sulfonylurée ne doit être envisagée.
Grossesse
Le taux de glycémie anormales pendant la grossesse sont associés à une incidence plus élevée d'anomalies congénitales. La plupart des experts suggèrent l'insuline doit être utilisé pour maintenir les niveaux de glucose dans le sang le plus près possible de la normale. L'utilisation de la combinaison Glimépride et Metformine ne pas est recommandé pour une utilisation pendant la grossesse.
Allaitement
Les études menées chez les rats allaitantes montrent que la Metformine est excrétée dans le lait et atteint des niveaux comparables à ceux dans le plasma. Des études similaires ne pas été menées sur les femmes qui allaitent. La Glimépride ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent. Par conséquent, l'utilisation de la combinaison de Glimépride et Metformine n'est pas recommandé pour une utilisation chez les mères qui allaitent, et si l'alimentation seule ne suffit pas pour contrôler le glycémie, l'insuline doit être envisagée.

Usage pédiatrique
Inocuité et l'efficacité de la combinaison Glimépride et à la Metformine chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.
Utilisation chez les personnes âgées
La Metformine est excrétée par les reins, et parce que le risque de réactions indésirables graves et médicamentés est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le Glimépride et la Metformine doit être utilisé que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Parce que vieillissement est associé à une fonction rénale réduite, la combinaison de Glimépride et de Metformine doit être utilisée avec prudence chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Les médicaments cationiques: Certains médicaments utilisés en association avec la Metformine peuvent augmenter le risque d'acidose lactique. Les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple: amiloride, digoxine, la morphine, le procainamide, la quinidine, la ranitidine, ou le vancomycine) peuvent diminuer l'élimination de Metformine en entrant en compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire rénal. Par conséquent, la surveillance rigoureuse des patients et ajustement de la posologie de Metformine / médicament cationique est recommandé. Microcidic (voie systémique, gel buccal) et la phénylbutazone (voie générale) Augmente l'effet hypoglycémiant du Glimépride.
Furosemide: L'étude d'interaction médicament-drogue réalisée après une dose unique de Metformine-Furosemide chez le sujet sain ont montré que les paramètres pharmacocinétiques de chacun des composés ont été affectés par la co-administration. La Furosemide a augmenté la Cmax plasmatique de Metformine de 22% et le sang de 22% et le sang AUC de 15%, sans changement significatif de la Metformine à la clairance rénale. Lorsqu'il est administré avec de la Metformine, le Cmax et AUC du furosemide ont été 31% plus petit et 12%, respectivement, que lorsqu'il est administré seul, et la demi-vie terminale a diminué de 32%, sans modification significative de la clairance rénale du furosemide.

Vitamine B12 : Metformine peut entraîner absorption de la vitamine B12 par blocage compétitif la liaison du calcium dépendants du facteur intrinsèque - vitamine B12 complexe à son récepteur. La réaction entraîne très rarement anémie pernicieuse qui est réversible à l'arrêt de la metformine et une supplémentation en vitamine B12.

Miglitol : Miglitol semble favoriser l'absorption de la metformine. Il augmente de plasma metformine Cmax et AUC de 20 % et 9 % respectivement et augmente la quantité de metformine excrétée dans l'urine.

Danazol : S'il utilisation de cette substance active ne peut être évitée, glucose de sang et l'urine du patient doit être surveillé. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du glimépride et de la metformine pendant et après le traitement par le danazol.

Salicylates : Si les salicylates sont administrées ou interrompus chez les patients recevant des antidiabétiques oraux, les patients doivent être surveillés pour hypoglycémie ou de la perte du contrôle glycémique.

Thiazide : Interactions entre les diurétiques thiazidiques et des antidiabétiques oraux diminue la sensibilité à l'insuline qui conduit à une hyperglycémie et une intolérance au glucose. Chez ceux qui les patients diabétiques doivent être étroitement surveillés.

Autres : L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme angiotensine (captopril, énalapril), autres bêta-bloquants des médicaments antidiabétiques (insuline, acarbose), médicaux, inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), sulfamides et AINS, augmente la sensibilité à l'insuline et potentialise la glycémie en réduisant l'effet et aussi dans certains cas, l'hypoglycémie cause. Patients recevant des oestrogènes ou des contraceptifs oraux, la phénytoïne, les quinolones doivent être étroitement surveillés pour la perte de contrôle diabétique.

EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles gastro-intestinaux: nausées, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement et métallisant goût en bouche peuvent se produire. Ces réactions sont généralement liées à la dose et disparaissent lorsque la dose est réduite.
Effets dermatologiques: éruption cutanée, prurit, urticaire, érythème & rougeur.
Divers: fièvre, tête et étourdissements.
Réactions hématologiques : leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie hémolytique, anémie aplastique et pancytopénie ont été signalés avec les sulfonylurées, y compris le glimépride.
Réactions métaboliques: Réactions de porphyrie hépatique et des réactions de type disulfiram ont été signalées avec les sulfonylurées, y compris le glimépride. Cas d'hyponatrémie ont été signalés avec le glimépride et tous les autres sulfonylurées, plus souvent chez les patients qui sont sur Diabète médicaux ou ont des problèmes médicaux connus pour provoquer une hyponatrémie ou augmenter la libération de l'hormone antidiurétique. Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est dû signalé avec les sulfonylurées, y compris le glimépride, et il a été suggéré que certaines sulfonylurées peuvent augmenter l'action d'une hormone (antidiurétique) de l'ADH et/ou augmenter la libération d'ADH. Hypoglycémie : Glimépride semble être associé à une faible incidence d'hypoglycémie. Bien que le glimépride ait le potentiel pour produire des effets cardiovasculaires défavorables, le glimépride a été un agent établi pour le traitement du diabète de type 2 depuis plusieurs années sans produire des effets cardiovasculaires indésirables.

SURDOSAGE
Un surdosage de sulfonylurées, y compris le glimépride, peut produire des hypoglycémies. Des symptômes bénins hypoglycémiques sans perte de conscience ou des résultats neurologiques doivent être traités agressivement avec glucose par voie orale et des ajustements dans les profils de la posologie et/ou repas. Une surveillance étroite doit continuer jusqu'à ce que le médecin est assuré que le patient est hors de danger. Des réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, saisie ou autres troubles neurologiques sont rares, mais constituent une urgence médicale nécessitant une hospitalisation immédiate. Si coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution concentrée de glucose (50 %). Elle devrait être suivie d'une perfusion continue d'une solution de glucose plus diluée (10 %) à un rythme qui permettra de maintenir le niveau de glucose sanguin supérieur à 100 mg/dL. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 à 48 heures, parce que l'hypoglycémie peut réapparaître après guérison clinique apparente. L'acidose lactique est une complication rare, mais grave, métabolique qui peut se produire si la metformine s'accumule pendant le traitement en raison d'une overdose. Un suivi strict doit être poursuivi jusqu'à ce que le médecin soit sûr que le patient est hors de danger.

Présentation : Boîte de 3 x 10 comprimés en blisters

Conservation : Conserver en dessous de 30°C.
à l'abri de la lumière.

Tenir tous médicaments hors de la portée des enfants.

Fabriqué pour:
Strides
Strides Pharma Science Ltd.
Bangalore-Inde

7962

Back side