

Utilisation de cette notice réservée aux professionnels de santé homologués, hôpitaux, laboratoires ou utilisateurs du produit

Notice : Information de l'utilisateur

GLIMISON-M2

Comprimé de glibépride 2 mg + chlorhydrate de metformine 500 mg à libération prolongée

Composition :

Chaque comprimé bicouche non enrobée contient :
 Glibépride USP 2mg
 Chlorhydrate de metformine USP 500 mg
 (à libération prolongée)
 Excipients q.s.

Couleur : Oxyde de fer jaune USP-NF

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé de GLIMISON-M2 contient 140,20 mg de lactose monohydraté.

Liste des excipients

Carboxyméthylcellulose sodique, Hydroxypropyl méthylcellulose, Dioxyde de silicose colloïdal, Lactose monohydraté, Oxyde de fer jaune, Hydroxypropylcellulose, Polysorbate-80, Poudre de cellulose microcristalline, Glycolate d'amidon sodique, Stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique

Comprimé biconvexe bicouche non enrobé en forme de capsule ayant une couche jaune clair à jaune et une autre couche de couleur blanche, uni sur les deux faces.

Pharmacodynamique

GLIMISON-M2 est un médicament hypoglycémiant combiné de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride

Pharmacodynamique de la metformine

La metformine est un médicament hypoglycémiant du groupe des biguanides. Il est supposé que la metformine peut potentialiser les effets de l'insuline ou qu'elle peut augmenter les effets des récepteurs de l'insuline dans les zones périphériques.

La metformine augmente la sensibilité à l'insuline en raison de l'augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline sur les membranes de surface cellulaire. En plus, la metformine inhibe la gluconéogenèse dans le foie, réduit la formation d'acides gras libres et l'oxydation des graisses, réduit la concentration de triglycérides (TG) et de lipoprotéine de faible densité (LDL) et de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) dans le sang. La metformine réduit légèrement l'appétit et diminue l'absorption des glucides dans l'intestin. Il améliore les propriétés fibrinolytiques du sang en raison de la suppression de l'inhibiteur d'activateur tissulaire du plasminogène.

Pharmacodynamique du glibépride

Glibépride est un hypoglycémiant oral de la classe des sulfonurées de la troisième génération. Le glibépride stimule la sécrétion et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas (effet pancréatique), améliore la sensibilité des tissus périphériques (muscle et graisse) à l'action de l'insuline endogène (action extrapancréatique).

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique de la metformine

La metformine est suffisamment absorbée par le tractus gastro-intestinal après administration orale. La biodisponibilité absolue est de 50 à 60 %. La C_{max}, composée en moyenne de 2 mg/ml, est atteinte après 2,5 heures. En cas de prise alimentaire simultanée, l'absorption de la metformine est diminuée et ralentie.

La metformine est rapidement distribuée dans les tissus, pratiquement ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé dans une très faible mesure et excrété par les reins. La clairance rénale chez le sujet sain est de 440 ml/min (4 fois supérieure à celle de la créatinine), indique la présence d'une sécrétion tubulaire active de metformine. La demi-vie de la metformine est d'environ 6,5 heures. Il existe un risque d'accumulation de metformine en cas d'insuffisance rénale.

Pharmacocinétique du glibépride

Avec une dose quotidienne multiple de 4 mg de glibépride, la concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte après environ 2,5 heures et il est de 309 ng/ml ; il existe une relation linéaire entre la dose et la C_{max}, ainsi qu'entre la dose et l'AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps). Lorsqu'il est administré, la biodisponibilité du glibépride est presque complète. L'apport alimentaire n'a pas d'effet significatif sur l'absorption. Le glibépride se caractérise par un très faible volume de distribution (environ 8,8 litres), un niveau élevé de liaison aux protéines plasmatiques (99 %) et une faible clairance rénale (environ 48 ml/min). Après une administration orale unique de glibépride, 58 % de la dose est excrétée par les reins (sous forme de métabolites) et 35 % de la dose est excrétée par les intestins.

En cas d'administrations répétées, la demi-vie d'élimination est de 5 à 8 heures. Cependant, à très fortes doses, des demi-vies légèrement plus longues ont été observées. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fèces. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxyle de glibépride. Après administration orale de glibépride, la demi-vie terminale de ces métabolites est respectivement de 3 à 5 heures et de 5 à 6 heures. Le glibépride est excrété dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire. Le glibépride traverse peu perméable la barrière hémato-encéphalique.

Indications

Traitement du diabète de type 2 (en complément du régime alimentaire, de l'exercice physique et de la perte de poids) :

* Lorsque le contrôle glycémique ne peut être atteint avec la metformine ou le glibépride en monothérapie.

Posologie et mode d'administration

En général, la dose de metformine chlorhydrate à libération prolongée et glibépride doit être déterminée par la concentration en glucose sanguine cible. Il est nécessaire de prendre la dose la plus faible qui serait suffisante pour obtenir le contrôle métabolique cible. Lors du traitement avec le chlorhydrate de metformine à libération prolongée et le glibépride, la concentration de glucose dans le sang doit être régulièrement déterminée. En plus, un contrôle régulier du pourcentage d'hémoglobine glyquée est également recommandé. Une administration incorrecte du médicament, telle que l'omission de la dose suivante, ne doit jamais être rétroprovisoirement par l'administration ultérieure de doses plus élevées. En cas d'erreur lors de la prise du médicament ou dans la situation où il n'y a pas de possibilité de prendre le médicament, le patient doit consulter son médecin traitant. Étant donné que l'amélioration du contrôle métabolique est associée à une sensibilité accrue des tissus à l'insuline, le besoin de glibépride peut diminuer au cours du traitement par les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride. Afin d'éviter le développement d'une hypoglycémie, la dose doit être rapidement réduite ou l'administration de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride doit être arrêtée. Les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride doivent être pris une ou deux fois par jour pendant un repas.

Dose quotidienne maximale : Glibépride 8 mg / jour et metformine 2000 mg / jour.

La dose initiale de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride ne doit pas dépasser la dose quotidienne de glibépride et de metformine en monothérapie déjà prise par un patient afin d'éviter l'hypoglycémie.

Durée du traitement : Le traitement avec les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride est effectué pendant une longue période. Utilisation chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints de diabète sucré de type 2.

Utilisation chez les sujets âgés : Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement. Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lors d'utilisation de metformine chez les sujets âgés.

Mode d'administration : Voie orale

Contre-indications

GLIMISO-M2 ne doit pas être pris dans les cas suivants :

Diabète de type 1, Hypersensibilité à glibépride à la metformine, aux autres sulfonurées, aux sulfamides, ou à l'un des excipients.

Diabète acidocétotique, pré-coma diabétique, Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc.

Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

Situations stressantes/traumatisme grave, brûlure, chirurgie, infection grave avec fièvre, septicémie). La fatigue, La famine, le régime hypocalorique (moins de 1000 calories/jour).

Violation de l'absorption des aliments et des médicaments dans le tractus gastro-intestinal (en cas d'occlusion intestinale, parésie intestinale, diarrhée, vomissements).

Grossesse, planification d'une grossesse, Période d'allaitement, Enfants et adolescents de moins de 18 ans (manque d'expérience clinique).

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance particulièrement attentive de la concentration de glucose dans le sang est nécessaire au cours des premières semaines de traitement par les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glibépride, en raison du risque d'hypoglycémie, en particulier dans les conditions suivantes, dans lesquelles le risque d'hypoglycémie est accru : Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer, Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou périodes de jeûne, Modification du régime, Déséquilibre entre l'exercice physique et prise d'hydrates de carbone, Consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas, Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique sévère, Traitement par glibépride en l'absence d'indication, Surdosage de GLIMISON-M2 ; Développement d'une maladie intercurrente pendant le traitement ou les changements de mode de vie, Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie, (Certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisances hypophysaires ou surrénaliennes), En cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments, Avec l'utilisation simultanée de certains médicaments, Patients âgés (dans ces cas, une diminution asymptomatique de la fonction rénale est souvent observée).

Lors d'un exercice physique intense (le risque de développement d'une acidose lactique lors de la prise de metformine est augmenté). En cas d'absence de symptômes de régulation anti-hypoglycémique adrénergique en réponse à une hypoglycémie évolutive.

Le traitement par un médicament de la classe des sulfonurées peut entraîner une anémie hémolytique chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Le glibépride appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement appartenant à une classe thérapeutique autre que les sulfamides hypoglycémiant doit être envisagé.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée d'GLIMISON-M2 avec d'autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non souhaitée de l'effet hypoglycémiant du glibépride. Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Le glibépride est métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Son métabolisme est modifié en cas d'association avec des inducteurs du CYP2C9 (ex. rifampicine) ou des inhibiteurs (ex. fluconazole). D'après les résultats d'une étude d'interaction in vivo, la courbe (AUC) du glibépride est environ doublée en présence de fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.

D'après l'expérience connue avec glibépride et les sulfonurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées :

Potentialisation de l'effet hypoglycémiant et dans ce cas, une hypoglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :

Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone, Insuline et anti-diabétiques oraux.

Salicylés et acide para-amino salicylique, Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles, Chloramphénicol, certains sulfamides à durée d'action prolongée, tétracyclines, antibiotiques de la famille des quinolones et danthronoyne, Anticoagulants coumatiques, Disopyramide, Fenfluramine, Fibrates, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Fluoxétine, IMAO, Allopurinol, probénécide, sulfapyrazone, Sympatholytiques, Cyclophosphamide, triphosphamide et ipsohaphames, Miconazole, fluconazole, Pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale), Trisqualine.

Diminution de l'effet hypoglycémiant et dans ce cas, une hyperglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :

Oestrogènes et progestatifs, Sal diurétiques et diurétiques thiazidiques, Thyroïmimétiques, glucocorticoïdes, Dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine, * Adrénaline et sympathicomimétiques, Acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique, Laxatifs (usage à long terme), Phénytoïne, diazoxide, Glucagon, bariuriques et rifampicine, Acétazolamide.

Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

Anti-H2, Bêta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents sous l'influence des médicaments sympatholytiques.

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

Le glibépride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumatiques.

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

Interaction de la metformine avec d'autres produits pharmaceutiques

Associations déconseillées avec metformine :

Alcool - L'intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque majeur d'acidose lactique, en particulier en cas de : jeûne ou dénutrition, insuffisance hépatique.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique.

La metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec metformine

Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques)

Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajuster si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament consommé et lors de l'arrêt de celui-ci.

Les diurétiques et plus spécialement les diurétiques de l'anse

Les peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale.

Grossesse et allaitement

Grossesse : L'administration du comprimé de metformine chlorhydrate à libération prolongée et glibépride est contre-indiquée pendant la grossesse en raison des effets indésirables possibles sur le développement fœtal intra-utérin. Les femmes enceintes et les femmes qui planifient une grossesse doivent informer le médecin.

Allaitement : Afin d'éviter le transfert du médicament dans le corps de l'enfant par le lait maternel, les femmes ne doivent pas prendre ce médicament pendant la période d'allaitement.

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

À la suite de réactions des patients peut se développer à la suite d'une hypoglycémie et d'une hypoglycémie, en particulier au début du traitement ou après un changement de traitement, ou en cas d'administration irrégulière du médicament. Cela peut affecter la capacité requise pour la conduite de véhicules et l'accomplissement d'autres activités potentiellement dangereuses. Les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents au volant, notamment en cas de tendance à l'hypoglycémie et/ou de diminution de la sévérité de ses précurseurs.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, rapportés lors des études cliniques et basés sur les données disponibles avec le glibépride et la metformine, sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et suivant un ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000 à < 1/100 ; rare ≥ 1/10000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

Glibépride :

Atteintes hématologiques

Infarctus thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, érythrocytopénie, anémie hémolytique et pancypopénie, en général réversibles à l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes < à 10 000/mm3 ou 10 gigal) et purpura thrombocytopénique.

Atteintes du système immunitaire

Très rare : angéite leucocytoclasique, réactions modérées d'hypersensibilité pouvant évoluer vers des réactions plus graves avec dyspnée, chute tensionnelle voire choc.

Fréquence indéterminée : Une allergie croisée avec les sulfonurées, les sulfamides et leurs dérivés est possible.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Rare : hypoglycémies. Ces hypoglycémies apparaissent le plus souvent d'emblée, pouvant être sévères et parfois difficiles à corriger. La survenue de ces hypoglycémies dépend, comme pour tout traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et de la dose de l'hypoglycémiant.

Troubles visuels

Fréquence indéterminée : les modifications glycémiqmes peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles visuels transitoires.

Troubles gastro-intestinaux

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

Rare : Dysgueusie.

Troubles hépato-biliaires

Fréquence indéterminée : élévation des enzymes hépatiques.

Très rare : atteinte de la fonction hépatique (avec par exemple cholestase et icteré), voire hépatite pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique.

Atteintes cutanées

Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, éruptions cutanées et photosensibilité) peuvent survenir.

Rare : Alopecie.

Investigations

Très rare : hyponatrémie.

Rare : Prise de poids.

Metformine

Surdosage de métabolisme et de la nutrition : Très rare-acidose lactique.

Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle élotéologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Affections du système nerveux

Fréquent : perturbation du goût.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et reçoivent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Population pédiatrique : Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques menées dans une population pédiatrique d'efficacité limitée, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

Surdosage et traitement

Surdosage de metformine

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien que dans de telles conditions, une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

Glibépride overdose

Symptômes

Un surdosage conduit à une hypoglycémie, pouvant durer de 12 à 72 h et réocider après récupération. Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée. Des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs épigastriques peuvent survenir.

L'hypoglycémie peut généralement s'accompagner de symptômes neurologiques tels qu'agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Conduite à tenir

Afin d'empêcher l'absorption gastrique du glibépride, le traitement initial consiste à provoquer des vomissements, puis à faire boire au patient de l'eau ou de la limonade contenant du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif). Dans le cas où d'importantes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement. En cas de surdosage important (grave), une hospitalisation dans une unité de soins intensifs s'impose. Une administration de glucose doit être commencée dès que possible en commençant, si besoin est, par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie d'une solution à 10 % en perfusion sous contrôle strict de la glycémie. Poursuivre ensuite par un traitement symptomatique. Lors du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle du médicament chez les nourrissons et les jeunes enfants, la quantité de glucose ingérée doit être soigneusement recherchée et dosée afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie dangereuse pour l'enfant. Une surveillance étroite de la glycémie doit être effectuée.

Présentation

3 plaquettes en aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pour faire une boîte de 30 comprimés.

Durée de conservation : 36 mois

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste-I/Uniquement sur ordonnance.

Date de mise à jour du texte : Déc-2025

Laboratoire Titulaire d'AMM/Fabricant en Inde :

UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

City, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya,

Ta. Sanand, Dist. Ahmedabad-382213,

Gujarat, India.

Size: 250 x 190 mm

Colour Uses:

P P Black C

Key Lines : Does Not print

250 mm

Front

French

Use of this notice reserved for approved health professionals, hospitals, laboratories or users of the product

Notice: User information
GLIMISON-M2

Glimepiride 2 mg + metformin hydrochloride 500 mg extended release tablet

Composition:

Each uncoated bilayered tablet contains:

Metformin Hydrochloride USP 500 mg

(As extended release form)

Glimepiride USP 2 mg

Excipients q.s.

Colour: Ferric oxide yellow USP-NF

Excipient with known effect: Each GLIMISON-M2 tablet contains 140.20 mg of lactose monohydrate

List of excipients

Sodium Carboxy Methylcellulose, Hydroxypropyl methylcellulose, Colloidal silicon dioxide, Lactose monohydrate, Iron oxide yellow, Hydroxypropyl cellulose, Polysorbate-80, Microcrystalline cellulose powder, Sodium starch glycolate, Magnesium stearate.

Pharmaceutical form:

Capsule shaped biconvex uncoated bilayered tablet having one layer light yellow to yellow and another layer is white in color, plain on both sides.

Pharmacodynamics

Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets is a combined hypoglycemic medicine.

Pharmacodynamics of metformin

Metformin is a hypoglycemic medicine from the biguanide group. It is assumed that metformin may potentiate the effects of insulin or that it can increase the effects of insulin receptors in peripheral areas. Metformin increases insulin sensitivity due to increase in the number of insulin receptors on cell surface membranes. Besides metformin inhibits gluconeogenesis in the liver, reduces formation of free fatty acids and fat oxidation, reduces the concentration of triglyceride (TG) and low-density lipoproteins (LDL) and very low-density lipoprotein (VLDL) in blood. Metformin slightly reduces appetite and decreases absorption of carbohydrates in the intestine. It improves blood fibrinolytic properties due to suppression of tissue plasminogen activator inhibitor.

Pharmacodynamics of glimepiride

Glimepiride is an oral hypoglycemic - sulfonylureas of the III generation.

Glimepiride stimulates secretion and release of insulin from the pancreas beta-cells (pancreatic effect), improves sensitivity of peripheral tissues (muscle and fat) to the action of endogenous insulin (extrapancreatic action).

Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of metformin

Metformin is absorbed from the gastrointestinal tract adequately after oral administration. Absolute bioavailability is 50-60%. C_{max} composed of average 2 mg/ml, is reached after 2.5 hours. In case of simultaneous food intake, absorption of metformin is reduced and slowed down.

Metformin is rapidly distributed into the tissue, practically does not bind to plasma proteins. It is metabolized to a very small extent and excreted by the kidneys. The clearance in healthy subjects is 440 ml/min (4 times greater than that of creatinine), indicating presence of active tubular secretion of metformin. Half-life of metformin is approximately 6.5 hours. There is a risk of metformin accumulation in case of renal insufficiency.

Pharmacokinetics of glimepiride

With multiple daily dose of 4 mg glimepiride, maximum serum concentration (C_{max}) is achieved after about 2.5 hours and is 309 ng/ml; there is a linear relationship between dose and C_{max} , as well as between the dose and AUC (area under plasma "concentration - time" curve). When administered, bioavailability of glimepiride is almost complete. Food intake has no significant effect on absorption. Glimepiride is characterized by a very low distribution volume (approximately 8.8 liters), high plasma protein binding level (99%) and low clearance (about 48 ml/min).

After a single oral administration of glimepiride, 58% of the dose is excreted by the kidneys (as metabolites) and 35% of the dose is excreted through the intestines. Half-life in case of plasma concentrations of glimepiride in plasma, corresponding to the multiple administration, is 5-8 hours. After administration of high dose, half-life increases slightly.

In urine and feces two inactive metabolites are revealed, resulting the metabolism in the liver, one of them is hydroxy derivative, and the other - carboxy derivative. After oral administration of glimepiride, terminal half-life of these metabolites is 3-5 hours and 5-6 hours, respectively. Glimepiride is excreted in breast milk and crosses the placental barrier. Glimepiride poorly crosses the blood-brain barrier.

Indication

Treatment of diabetes mellitus type 2 (in addition to diet, physical exercise and weight loss):

- When glycemic control cannot be achieved with metformin or glimepiride monotherapy;

- In case of replacement of combination therapy of glimepiride and metformin monotherapy in order to administer a combined medicine.

Recommended Dose

Typically the dose of medicine Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets should be determined by the target glucose concentration in blood. It is necessary to take the lowest dose that would be sufficient to achieve the desired metabolic control.

During treatment with this medicine, concentration of glucose in blood should be regularly determined. In addition, regular control of percentage of glycated hemoglobin is also recommended.

Incorrect administration of the medicine, such as skipping of the next dose, should never be replenished by subsequent administration of higher doses.

Actions of the patient in case of mistakes while taking the medicine (in particular in case of skipping of the next dose or skipping of a meal), or in the situations where there is no possibility to take the medicine, should be consulted in advance between the patient and the physician.

Since improvement in metabolic control is associated with increased sensitivity of tissues to insulin, the need for glimepiride may decrease in the course of treatment with Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets. In order to avoid development of hypoglycemia, the dose should be promptly reduced or administration of Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets should be stopped.

Maximum single dose of metformin is 1000 mg.

Maximum daily dose: 8 mg - for glimepiride and 2000 mg - for metformin.

Only for a small number of patients more effective daily dose is more than 6 mg of glimepiride. Initial dose should not exceed

daily dose of glimepiride and metformin already being taken by a patient in order to avoid hypoglycemia. When transferring patients taking the combination of glimepiride and metformin monotherapies to Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets, dose of Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets will be determined on the basis of doses of glimepiride and metformin taken already, as separate preparations.

Duration of treatment

Typically, treatment with Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets is carried out for a long time.

Use in elderly patients

Metformin is excreted mainly by the kidneys. Since there is the risk of development of severe adverse reactions to metformin in patients with impaired renal function, the medicine can only be used in patients with normal renal function.

Contraindication

Diabetes mellitus type 1;

Diabetic ketoacidosis including history of diabetic coma and precoma, acute or chronic metabolic acidosis; Increased sensitivity to sulfonylureas, sulfonamides or biguanides; Severe hepatic dysfunction; Patients on hemodialysis; Renal insufficiency and renal failure (creatinine concentration in blood plasma: ≥ 1.5 mg/dL (135 μ mol/l) in men and ≥ 1.2 mg/dL (110 μ mol/l) in women) or reduction in creatinine clearance; Acute condition, during which impairment of renal function may be suspected; Acute and chronic disease which may cause tissue hypoxia; Tendency to development of lactic acidosis, lactic acidosis in history; Stressful situations; Exhaustion, starvation, being on hypocaloric diet (less than 1000 calories/day); Violation of absorption of food and drugs in the gastrointestinal tract; Chronic alcoholism, acute poisoning with alcohol; Lactase deficiency, lactose intolerance, glucose-galactose malabsorption; Pregnancy, planning to become pregnant; Period of breast-feeding; Children and adolescents under 18 years of age.

Warnings and Precautions

Particularly careful monitoring of the glucose concentration in the blood is required in the first weeks of treatment, because of the risk of hypoglycemia, especially in the following conditions, under which risk of hypoglycaemia is increased:

- Unwillingness or inability of the patient to cooperate with the physician; Lack of nutrition, regular food intake, omission of meals; Incompliance between physical activity and carbohydrate intake; Changes in diet; Use of alcoholic beverage, especially in combination with omission of meals; Liver and kidney insufficiency; Certain uncompensated endocrine disorders; Treatment with glimepiride in the absence of any indication; Over-dosage of glimepiride; Development of intercurrent disease during treatment or lifestyle changes;

In these cases, more careful control of blood glucose concentrations and hypoglycemia symptoms is required, dose adjustment of Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets or the entire hypoglycemic therapy may become necessary.

- In case of concomitant treatment with other medicinal products; Elderly patients; In the situations where renal function may deteriorate, such as starting of administration of antihypertensive medicines or diuretics, as well as non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by a patient; When performing heavy physical exercise; In case of lack of symptoms of adrenergic anti-hypoglycemic regulation in response to developing hypoglycaemia; In case of insufficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction of glimepiride with other pharmaceutical products

- With the pharmaceutical products that are inducers and inhibitors of isoenzyme SYR2S9, glimepiride may increase the risk of hypoglycemia.

- With the pharmaceutical products reinforcing hypoglycemic effect of glimepiride: insulin and insulin analogs, hypoglycemic agents for oral administration, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, anabolic steroids, male sex hormones, chloramphenicol, indirect anticoagulants, coumarin derivatives, cyclophosphamide, disopyramide, fenfluramine, fenfluraminol, fibrates, fluoxetine, guanethidine, ifosfamide, monoamine oxidase inhibitors (MAO), miconazole, fluconazole, aminosalicylic acid, pentoxifylline (high dose parenteral), phenylbutazone, azapropazone, oxyphebutazone, probenecid, antimicrobials-quinolone derivatives, salicylates, sulfapyrazone, clarithromycin, sulfanilamide antimicrobials, tetracyclines, trolvalin, trofosamide.

- With the pharmaceutical products that weaken the hypoglycemic action: acetazolamide, barbiturates, glucocorticosteroids, diazoxide, diuretics, epinephrine (adrenaline) or other sympathomimetics, glucagon, laxatives (prolonged use), nicotinic acid (high dose), estrogens, progestogens, phenothiazines, phenytoin, ritampicin, thyroid hormone drugs.

- With H₂-histamine receptor blockers, beta-blockers, clonidine, reserpine, guanethidine Perhaps either increase or decrease of hypoglycemic effects of glimepiride.

- With beta-blockers, clonidine, guanethidine and reserpine; with ethanol; with indirect anticoagulants, coumarin derivatives; with bile acid sequestrants.

Interaction of metformin with other pharmaceutical products

- With ethanol, iodine-containing contrast agents, antibiotics, having expressed nephrotoxic effect (gentamicin)

- Combination with metformin, requiring caution

- With Corticosteroids (for systemic or local administration), beta₂-stimulators and diuretics, owing hyperglycemic activity; with antihypertensive pharmaceutical products; with phenprocoumon; with levothyroxine sodium; with the pharmaceutical products increasing hypoglycemic action of metformin: insulin, sulfonylureas, anabolic steroids, guanethidine, salicylates (acetyl salicylic acid, etc.), beta-blockers (propranolol et al.) and MAO inhibitors.

- With the pharmaceutical products that weaken the hypoglycemic action of metformin: epinephrine, glucocorticosteroids, thyroid hormones, estrogens, pyrazinamide, isoniazid, niacin, phenothiazines, thiazide diuretics, and other groups of diuretics, oral contraceptives, phenytoin, sympathomimetics, "slow" calcium channel blockers (CCBs).

Interactions to be taken into account

- With furosemide, nifedipine, amiloride, dikogsin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, vancomycin, propranolol, ibuprofen.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy

Administration of the drug Metformin Hydrochloride Prolonged-Release and Glimepiride Tablets is contraindicated during pregnancy because of the possible adverse effects on intrauterine fetal development. Pregnant women and women planning pregnancy should notify the doctor about this.

Breast-feeding

In order to avoid transfer of medicine to the child's body through breast milk, women should not take this medicine in breastfeeding period.

Effects on ability to drive and use machines

Speed of reactions of patients may deteriorate as a result of hyperglycemia and hypoglycemia, especially at the beginning of treatment or after a change in treatment, or in case of irregular administration of medicine. This may affect the ability required for driving of vehicles and fulfillment of other potentially hazardous activities.

Undesirable effects

Frequency of side effects was determined in accordance with the classification of the World Health Organization (WHO): very often ($\geq 10\%$), often ($\geq 1\%$, $<10\%$); uncommon ($\geq 0.1\%$, $<1\%$); rare ($\geq 0.01\%$, $<0.1\%$), and very rare, including isolated reports ($<0.01\%$), frequency not known (determination of frequency is not possible according to available data).

Metformin + Glimepiride

Administration of combination of these two medicines, either as a free combination of metformin and glimepiride monotherapies, as well as a combined medicine with fixed doses of metformin and glimepiride, is characterized by the same safety profile as the administration of each of these medicines alone.

Metformin

Metabolism and nutrition disorders

Lactic acidosis (very rare)

Gastrointestinal tract disorders

Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, flatulence, bloating and loss of appetite) (very often), Unpleasant or "metallic" taste (often).

Skin and subcutaneous tissue disorders

Erythema in patients with hypersensitivity, pruritus, rash (Very rare).

Blood and lymphatic system disorders

Anemia, hemolytic anemia (frequency is unknown), leucocytopenia or thrombocytopenia.

Liver and biliary tract disorders

Deviation from the norm of the functional "liver" tests or hepatitis, which are subjected to reverse development with discontinuation of metformin.

Laboratory and instrumental data

Hypothyroidism (frequency is unknown), Hypomagnesemia (diarrhea) (frequency is unknown).

Nervous system disorders

Encephalopathy (frequency is unknown), Peripheral neuropathy (frequency is unknown).

Skin and subcutaneous tissue disorders

Photosensitivity (frequency is unknown).

Glimepiride

Impairment of metabolism and nutrition

Hypoglycemia

Hypoglycemia may develop, which may be protracted. The symptoms of development of hypoglycemia include: headache, acute sense of hunger, nausea, vomiting, weakness, fatigue, sleep disorders, restlessness, aggressiveness, poor concentration, reduced alertness and slow-down of psychomotor reactions, depression, confusion, speech disorders, aphasia, vision disorders, tremor, paresis, sensory disturbances, dizziness, helplessness, loss of self-control, delirium, convulsions, drowsiness and loss of consciousness up to coma, shallow respiration and bradycardia.

In addition, symptoms of adrenergic anti-hypoglycemic regulations may develop in response to the developing hypoglycemia, such as sweating, stickiness of skin, increased anxiety, tachycardia, increased blood pressure, sensation of heart palpitations, angina and arrhythmia.

Visual impairment

Temporary loss of vision

Gastrointestinal tract impairment

Nausea, vomiting, feeling of fullness, abdominal pain and diarrhea.

Liver and biliary tract impairment

Hepatitis, increased activity of "hepatic" enzymes and / or cholestasis and jaundice.

Blood and lymphatic system disorders

Thrombocytopenia (rare), Leucopenia or hemolytic anemia, erythrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytopenia or pancytopenia.

Immune system disorders

Allergic or pseudo-allergy reactions (e.g. itching, hives or rash).

Skin and subcutaneous tissue disorders

Photosensitivity may develop in some cases.

Laboratory and instrumental data

Hyponatremia may develop in some cases.

Overdose and treatment

Metformin overdose

Hypoglycemia was not observed in case of administration of 85 g metformin, although in some cases there was lactic acidosis. Acute pancreatitis may develop in case of metformin overdose.

The most efficient way to remove lactate and metformin from the body of the patient is hemodialysis.

Glimepiride overdose

Such as acute and chronic administration of the medicine in high doses can cause severe, life-threatening hypoglycemia.

Patient should immediately take sugar, if possible, in the form of dextrose (glucose).

It is necessary to conduct gastric lavage and give activated charcoal to the patients, who have taken a life-threatening amount of glimepiride.

In case of unconscious state, the patient should be given concentrated solution of glucose (dextrose) intravenously.

In case of treatment of hypoglycemia in children with accidental administration of glimepiride, the dose of administered dextrose should be very carefully adjusted under the constant control of blood glucose concentration, due to potential development of dangerous hyperglycemia.

Dosage forms and packaging available

3 blister pack in Alu-Alu. Each blister pack of 10 tablets to make a box of 30 tablets.

Shelf life: 36 months

Storage condition

Store at a temperature not exceeding 30°C, Protected from light and moisture.

Keep the medicine out of reach of children.

Prescription and delivery conditions

List-I Only by prescription.

Date of last revision of the text: Dec-2025

Marketing authorization holder / Manufactured by

UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Morariya, Ta.-Sanand,

Dist.-Ahmedabad-382213, Gujarat, India.

190 mm

250 mm
Back
English

Size: 250 x 190 mm

Colour Uses:

P P Black C 

Key Lines : Does Not print 

01 222 2583 00