

ARTWORK APPROVAL FORM

Product Name: GLIMISON-2/3/4	Market: Francophone	Mfg. Location: Unit-1
-------------------------------------	----------------------------	------------------------------

Utilisation de cette notice réservée à des professionnels de santé homologues, hôpitaux ou laboratoires
Notice : Information de l'utilisateur
GLIMISON-2 / GLIMISON-3 / GLIMISON-4

GLIMISON-2
Chaque comprimé non pelliculé contient:
Glimépiride USP 2 mg
Excipients q.s.
Couleur: Oxyde de fer jaune USP-NF

GLIMISON-3
Chaque comprimé non pelliculé contient:
Glimépiride USP 3 mg
Excipients q.s.
Couleur: Oxyde de fer jaune USP-NF & lac de carmin d'indigo

GLIMISON-4
Chaque comprimé non pelliculé contient:
Glimépiride USP 4 mg
Excipients q.s.
Couleur: Lac de carmin d'indigo

Forme pharmaceutique
GLIMISON-2
Comprimé jaune clair à jaune, rond, plat, non pelliculé, avec une ligne de cassure d'un côté et un de l'autre.
GLIMISON-3
Comprimés vert clair à verts, ronds, plats, non enrobés, avec une barre de cassure d'un côté et unis de l'autre.
GLIMISON-4
Comprimés bleu clair à bleu, ronds, plats, non enrobés, avec une barre de cassure sur une face et unis sur l'autre face.

Pharmacodynamique
Classe pharmacothérapeutique:
Glimépiride-Antidiabétiques orale excluant les insulines : sulfonylurées,
Pharmacodynamique du glimépiride
Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Comme les autres sulfonylurées, cet effet repose sur une augmentation de la réponse de ces cellules au stimulus physiologique du glucose.
De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer d'importants effets extrapancréatiques.
Effets sur la libération d'insuline
Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques). L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose. Le glimépiride se lie (avec un renouvellement rapide) à une protéine membranaire de la cellule bêta. Cependant la protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP est différente de celle des autres sulfonylurées.
Effets extra-pancréatiques
Les effets extra-pancréatiques sont une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation d'insuline par le foie. La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes se fait par l'intermédiaire de protéines de transport membranaires localisées dans les membranes cellulaires : la captation du glucose limitant la vitesse d'utilisation du glucose. Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose. Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation pourrait être en rapport avec la lipogénèse et la glycogéno-génèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en augmentant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse.

Pharmacocinétique
Absorption
La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative ; seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2h30 après la prise (en moyenne 0,3 microgrammes/ml après administration répétée d'une dose journalière de 4 mg). Il existe une relation linéaire entre la dose administrée, la valeur du Cmax et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC).
Distribution
Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) comparable à celui de l'albumine, une fixation aux protéines plasmatiques importante (> 99 %) ainsi qu'une clairance faible (environ 48 ml/min).
Chez l'animal, le glimépiride est retrouvé dans le lait maternel. Le glimépiride franchit la barrière placentaire : le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.
Biotransformation et élimination

En cas d'administrations répétées, la demi-vie d'élimination est de 5 à 8 heures. Cependant, à très fortes doses, des demi-vies légèrement plus longues ont été observées. Après administration de glimépiride radiomarqué, 58 % de la radioactivité est retrouvée dans les urines et 35 % dans les fèces. Les urines ne contiennent aucune trace de produit initial. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fèces. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales d'élimination des deux métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 heures et 5 et 6 heures. Il n'a pas été observé de différence des paramètres cinétiques après administration orale unique ou répétée de glimépiride (1 prise quotidienne), la variabilité intra-individuelle étant très faible. Aucune donnée faisant suspecter un risque d'accumulation n'a été observée.

Indications
GLIMISON est indiqué dans le traitement du diabète sucré de type 2, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids seuls ne sont pas suffisants.

Posologie et mode d'administration
La posologie dépend des résultats de la glycémie et de la glycosurie. Pour les différents posologies plusieurs dosages sont disponibles. La posologie initiale de glimépiride est de 1 mg par jour.

- Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien ;
 - Si le contrôle glycémique est insuffisant, la posologie doit être augmentée en fonction du bilan glycémique à 2, 3 ou 4 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.
- Une posologie supérieure à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels.
La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.
Chez des patients insuffisamment équilibrés par des doses journalières ou quotidiennes maximales de metformine, l'association du glimépiride peut être initiée. Tout en maintenant la posologie de la metformine, le glimépiride sera commencé à faibles doses, puis augmenté progressivement jusqu'à des doses maximales, en fonction de l'équilibre métabolique recherché. L'association sera débutée sous contrôle médical strict.
Chez les patients insuffisamment équilibrés par le glimépiride, à la dose maximale, un traitement par l'insuline peut être associé si nécessaire. L'insulinothérapie sera débutée à faible dose tout en maintenant la posologie du glimépiride.

Contre-indications
GLIMISON ne doit pas être pris dans les cas suivants :
Hypersensibilité connue au à la substance active ou à l'un des excipients, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides, le diabète insulino-dépendant, coma diabétique, acidocétose, insuffisance rénale ou hépatique sévère, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi
Le glimépiride doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.
En cas de repas pris à intervalles irréguliers, et tout particulièrement en cas de saut d'un repas, le traitement par GLIMISON peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, apathie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation de faiblesse, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, somnolence et perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie. De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.
Le tableau clinique d'un malaise hypoglycémique sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral.
Les symptômes disparaissent en général après absorption de glucides (sucre).
Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet.
L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver.
En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même si elle est temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peut s'imposer.

- Facteurs favorisant l'hypoglycémie :**
- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer ;
 - Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou périodes de jeûne ;
 - Modification du régime ;
 - Déséquilibre entre exercice physique et prise de glucides ;
 - Consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas ;
 - Insuffisance rénale ;
 - Insuffisance hépatique sévère ;
 - Surdosage en glimépiride ;
 - Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisances hypophysaire ou surrénalienne) ;
 - Administration concomitante de certains autres médicaments.
- Le traitement par GLIMISON nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, le dosage du taux d'hémoglobine glycosylée est recommandé.
Un contrôle régulier de la numération sanguine (en particulier leucocytes et plaquettes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par GLIMISON.
Dans des situations de stress (accident, opérations graves, infections avec fièvre, etc...), un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation du GLIMISON, chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.
Le traitement par un médicament de la classe des sulfonylurées peut entraîner une anémie hémolytique chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Le glimépiride appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement appartenant à une classe thérapeutique autre que les sulfonylurées doit être envisagé.
En raison de la présence de lactose monohydraté, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
La prise simultanée de glimépiride avec d'autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non souhaitée de l'effet hypoglycémiant du glimépiride. Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.
Le glimépiride est métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Son métabolisme est modifié en cas d'association avec des inducteurs du CYP2C9 (ex. rifampicine) ou des inhibiteurs (ex. fluconazole).
D'après les résultats d'une étude publiée d'interaction in vivo, l'aire sous la courbe (AUC) du glimépiride est environ doublée en présence de fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.
D'après l'expérience connue avec le glimépiride et les sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées:

- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant et dans ce cas, une hypoglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris:
 - phénylbutazone, azapropazone et oxyfenbutazone,
 - insuline et antidiabétiques oraux, tels que la metformine,
 - salicylés et acide p- amino salicylique,
 - stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles masculines,
 - chloramphénicol, certains sulfonamides à durée d'action prolongée, tétracyclines, antibiotiques de la famille des quinolones et claritromycine,
 - anticoagulants coumariniques,
 - fenfluramine,
 - disopyramide,
 - fibrates,
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
 - fluoxétine, IMAO,
 - allopurinol, probénécide, sulfapyrazone,
 - sympatholytiques,
 - cyclophosphamide, trophosphamide et iphosphamides,
 - miconazole, fluconazole,
 - pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale),
 - tritiqualine.
- Diminution de l'effet hypoglycémiant et dans ce cas, une hyperglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris:
- œstrogènes et progestatifs,
 - salidiurétiques et diurétiques thiazidiques,
 - thyromimétiques, glucocorticoïdes,
 - dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine,
 - adrénaline et sympathicomimétiques,
 - acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique,
 - laxatifs (usage prolongé),
 - phénytoïne, diazoxide,
 - glucagon, barbituriques et rifampicine,
 - acétazolamide.

Les antagonistes des récepteurs H2, les bêta-bloquants, la clonidine et la réserpine peuvent provoquer une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant.
Les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents sous l'influence des médicaments sympatholytiques, tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine.
La prise d'alcool peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.
Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.
Le colésévélam ne se lie au glimépiride et réduit son absorption par le tractus gastro-intestinal. Aucune interaction n'ayant été observée lorsque le glimépiride était pris au moins 4 heures avant le colésévélam, le glimépiride doit être administré au moins 4 heures avant le colésévélam.

Grossesse et allaitement
Grossesse : Il n'existe pas actuellement de données suffisantes sur l'utilisation du glimépiride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité probablement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride (voir rubrique 5.3).
En conséquence, le glimépiride ne doit pas être utilisé pendant toute la durée de la grossesse.
Si une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse lors du traitement par glimépiride, le traitement doit être remplacé le plus rapidement possible par une insuline.
Allaitement : Chez la femme, aucune donnée concernant le passage du glimépiride dans le lait maternel n'est disponible. Chez la rate, le glimépiride est excrété dans le lait maternel. Etant donné que d'autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

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

Effets indésirables
Les effets indésirables suivants, rapportés lors des études cliniques et basés sur les données disponibles avec le glimépiride 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)).

Glimépiride :
Atteintes hématologiques
Rare : thrombocytopenie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, érythrocytopenie, anémie hémolytique et pancytopenie, en général réversibles à l'arrêt du traitement.
Fréquence indéterminée : thrombocytopenie sévère (nombre de plaquettes < à 10 000/mm3 ou 10 giga/l) et purpura thrombocytopénique.
Atteintes du système immunitaire
Très rare : angéite leucocytoclasique, réactions modérées d'hypersensibilité pouvant évoluer vers des réactions plus graves avec dyspnée, chute tensionnelle voire choc.
Fréquence indéterminée : Une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et leurs dérivés est possible.
Troubles métaboliques et nutritionnels
Rare : hypoglycémies. Ces hypoglycémies apparaissent le plus souvent d'emblée, pouvant être sévères et parfois difficiles à corriger. La survenue de ces hypoglycémies dépend, comme pour tout traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et de la dose de l'hypoglycémiant.
Troubles visuels
Fréquence indéterminée : les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles visuels transitoires.
Troubles gastro-intestinaux
Très rare : nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale, inconfort abdominal et douleurs abdominales, pouvant exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement.
Rare : Dysgueusie.
Troubles hépato-biliaires
Fréquence indéterminée : élévation des enzymes hépatiques.
Très rare : atteinte de la fonction hépatique (avec par exemple cholestase et ictère), voire hépatite pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique.
Atteintes cutanées
Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, éruptions cutanées et phototoxicité) peuvent survenir.
Rare : Alopecie.
Investigations
Très rare : hyponatémie.
Rare : Prise de poids.

Surdosage et traitement
Symptômes
Un surdosage conduit à une hypoglycémie, pouvant durer de 12 à 72 h et récidiver après récupération. Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée.
Des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs épigastriques peuvent survenir. L'hypoglycémie peut généralement s'accompagner de symptômes neurologiques tels qu'agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.
Conduite à tenir
Afin d'empêcher l'absorption gastrique du glimépiride, le traitement initial consiste à provoquer des vomissements, puis à faire boire au patient de l'eau ou de la limonade contenant du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif). Dans le cas où d'importantes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement. 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.
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.

Laboratoire Titulaire d'AMM et Fabricant:
Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.
C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya,
Ta. - Sanand, Dist.: Ahmedabad - 382213, Gujarat, India.

XXXXXXXXXX

Size: 270 x 190 mm **270 mm Front French**
Colour: P P Black C **DATE:29/06/2023 VERSION:03**
DATE:11/01/2023 VERSION:02
DATE:22/11/2022 VERSION:01
DATE:09/11/2022 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION									
Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	270 x 190 mm	Close Size	XX x XX mm	Floding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	60 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	-	Any other special process	-
Old Artwork Code	-	Old Pharmacode	-	Reference Change Control no.	-	of Plant	-		

Review & Approved By							
Sign & Date :							
Name :							
Designation :							
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/ Authority/MA Holder (If Applicable) :	
Sign & Date :	
Name :	
Designation :	
Department :	

ARTWORK APPROVAL FORM

Product Name: GLIMISON-2/3/4

Market: Francophone

Mfg. Location: Unit-1

Use of this leaflet reserved for healthcare professionals, hospitals or laboratories
GLIMISON-2 / GLIMISON-3 / GLIMISON-4

GLIMISON-2
Each uncoated tablet contains:
Glimiperide USP 2 mg
Excipients q.s.
Colour: Yellow oxide of Iron USP-NF

GLIMISON-3
Each uncoated tablet contains:
Glimiperide USP 3 mg
Excipients q.s.
Colour: Yellow oxide of Iron USP-NF & Lake of Indigocarmine

GLIMISON-4
Each uncoated tablet contains:
Glimiperide USP 4 mg
Excipients q.s.
Colour: Lake of Indigocarmine

Prescription only medicine

Product Description:

GLIMISON-2: Light yellow to yellow, round, flat, uncoated tablets, with break line on one side and plain on another side.
GLIMISON-3: Light green to green, round, flat, uncoated tablets, with break line on one side and plain on another side.
GLIMISON-4: Light blue to blue, round, flat, uncoated tablets, with break line on one side and plain on another side.

Chemical name of Glimiperide:

1H-Pyrrole-1-carboxamide, 3-ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-N-[2-[4-[[[4-methylcyclohexyl]amino]carbonyl]amino]sulfonyl]phenylethyl]-2-oxo-, trans-1-[p-2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea

Molecular formula: C₂₈H₄₂N₄O₅
Molecular Weight: 490.62

Pharmacodynamics

Pharmacotherapeutic group: Blood glucose lowering drugs, excl. insulins: Sulfonylureas.
ATC code: A10B B12

Mechanism of action

Glimiperide is an orally active hypoglycaemic substance belonging to the sulfonylurea group. It may be used in non-insulin dependent diabetes mellitus.

Glimiperide acts mainly by stimulating insulin release from pancreatic beta cells. As with other sulfonylureas this effect is based on an increase of responsiveness of the pancreatic beta cells to the physiological glucose stimulus. In addition, glimepiride seems to have pronounced extrapancreatic effects also postulated for other sulfonylureas.

Insulin release

Sulfonylureas regulate insulin secretion by closing the ATP-sensitive potassium channel in the beta cell membrane. Closing the potassium channel induces depolarisation of the beta cell and results - by opening of calcium channels - in an increased influx of calcium into the cell. This leads to insulin release through exocytosis. Glimiperide binds with a high exchange rate to a beta cell membrane protein which is associated with the ATP-sensitive potassium channel but which is different from the usual sulfonylurea binding site.

Extrapancreatic activity

The extrapancreatic effects are for example an improvement of the sensitivity of the peripheral tissue for insulin and a decrease of the insulin uptake by the liver. The uptake of glucose from blood into peripheral muscle and fat tissues occurs via special transport proteins, located in the cells membrane. The transport of glucose in these tissues is the rate limiting step in the use of glucose. Glimiperide increases very rapidly the number of active glucose transport molecules in the plasma membranes of muscle and fat cells, resulting in stimulated glucose uptake. Glimiperide increases the activity of the glycosyl-phosphatidylinositol-specific phospholipase C which may be correlated with the drug-induced lipogenesis and glycogenesis in isolated fat and muscle cells.

Pharmacokinetics

Absorption

The bioavailability of glimepiride after oral administration is complete. Food intake has no relevant influence on absorption, only absorption rate is slightly diminished. Maximum serum concentrations (C_{max}) are reached approx. 2.5 hours after oral intake (mean 0.3 µg/ml during multiple dosing of 4 mg daily) and there is a linear relationship between dose and both C_{max} and AUC (area under the time/concentration curve).

Distribution

Glimiperide has a very low distribution volume (approx. 8.8 litres) which is roughly equal to the albumin distribution space, high protein binding (>99%), and a low clearance (approx. 48 ml/min).

Biotransformation and Elimination

Mean dominant serum half-life, which is of relevance for the serum concentrations under multiple-dose conditions, is about 5 to 8 hours. After high doses, slightly longer half-lives were noted. After a single dose of radiolabelled glimepiride, 58% of the radioactivity was recovered in the urine, and 35% in the faeces. No unchanged substance was detected in the urine. Two metabolites most probably resulting from hepatic metabolism (major enzyme is CYP2C9) were identified both in urine and faeces: the hydroxyl derivative and the carboxy derivative. After oral administration of glimepiride, the terminal half-lives of these metabolites were 3 to 6 and 5 to 6 hours respectively.

Indication

Glimiperide is indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus, when diet, physical exercise and weight reduction alone are not adequate.

Posology and method of administration

Posology

Dose is determined by the results of blood and urinary glucose determinations. The starting dose is 1 mg glimepiride per day. If good control is achieved this dose should be used for maintenance therapy.

For the different dose regimens appropriate strengths are available. In patients not adequately controlled with the maximum daily dose of metformin, concomitant glimepiride therapy can be initiated.

While maintaining the metformin dose, the glimepiride therapy is started with a low dose, and is then titrated up depending on the desired level of metabolic control up to the maximum daily dose. The combination therapy should be initiated under close medical supervision. Normally a single daily dose of glimepiride is sufficient. It is recommended that this dose be taken shortly before or during a substantial breakfast or - if none is taken - shortly before or during the first main meal.

If a dose is forgotten, this should not be corrected by increasing the next dose. If a patient has a hypoglycaemic reaction on 1 mg glimepiride daily, this indicates that they can be controlled by diet alone.

In the course of treatment, as an improvement in control of diabetes is associated with higher insulin sensitivity, glimepiride requirements may fall. To avoid hypoglycaemia timely dose reduction or cessation of therapy must therefore be considered. Change in dose may also be necessary, if there are changes in weight or life style of the patient, or other factors that increase the risk of hypo- or hyperglycaemia.

Switch over from other oral hypoglycaemic agents to Glimiperide
A switch over from other oral hypoglycaemic agents to Glimiperide can generally be done. For the switch over to Glimiperide the strength and the half-life of the previous medicinal product has to be taken into account. In some cases, especially in antidiabetics with a long half-life (e.g. chlorpropamide), a wash out period of a few days is advisable in order to minimise the risk of hypoglycaemic reactions due to the additive effect.

The recommended starting dose is 1 mg glimepiride per day. Based on the response the glimepiride dose may be increased stepwise, as indicated earlier.

Switch over from Insulin to Glimiperide
In exceptional cases, where type 2 diabetic patients are regulated on insulin, a changeover to Glimiperide may be indicated. The changeover should be undertaken under close medical supervision.

Special Populations
Paediatric population: There are no data available on the use of glimepiride in patients under 8 years of age. For children aged 8 to 17 years, there are limited data on glimepiride as monotherapy. The available data on safety and efficacy are insufficient in the paediatric population and therefore such use is not recommended.

Method of administration
Tablets should be swallowed without chewing with some liquid.

Contraindication

Glimiperide is contraindicated in patients with the following conditions:
• hypersensitivity to the active substance
• Diabetes mellitus type 1
• diabetic coma
• ketacidosis
• severe renal or hepatic function disorders. In case of severe renal or hepatic function disorders, a change over to insulin is required

Warnings and Precautions

Glimiperide must be taken shortly before or during a meal. When meals are taken at irregular hours or skipped altogether, treatment with Glimiperide may lead to hypoglycaemia. Possible symptoms of hypoglycaemia include: headache, ravenous hunger, nausea, vomiting, lassitude, sleepiness, disordered sleep, restlessness, aggressiveness, impaired concentration, alertness and reaction time, depression, confusion, speech and visual disorders, aphasia, tremor, paresis, sensory disturbances, dizziness, helplessness, loss of self-control, delirium, cerebral convulsions, somnolence and loss of consciousness up to and including coma, shallow respiration and bradycardia. Symptoms can almost always be promptly controlled by immediate intake carbohydrates

(sugar). Artificial sweeteners have no effect.

It is known from other sulfonylureas that, despite initially successful countermeasures, hypoglycaemia may recur. Severe hypoglycaemia or prolonged hypoglycaemia, only temporarily controlled by the usual amounts of sugar, require immediate medical treatment and occasionally hospitalisation.

Factors favouring hypoglycaemia include:
• unwillingness or (more commonly in older patients) incapacity of the patient to cooperate,
• undernutrition, irregular mealtimes or missed meals or periods of fasting,
• alterations in diet,
• imbalance between physical exertion and carbohydrate intake,
• consumption of alcohol, especially in combination with skipped meals,
• impaired renal function,
• serious liver dysfunction,
• overdose with Glimiperide,
• certain uncompensated disorders of the endocrine system affecting carbohydrate metabolism or counter-regulation of hypoglycaemia (as for example in certain disorders of thyroid function and in anterior pituitary or adrenocortical insufficiency),
• concurrent administration of certain other medicinal products.

Treatment with Glimiperide requires regular monitoring of glucose levels in blood and urine. In addition determination of the proportion of glycosylated haemoglobin is recommended. Regular hepatic and haematological monitoring (especially leucocytes and thrombocytes) are required during treatment with Glimiperide.

In stress-situations (e.g. accidents, acute operations, infections with fever, etc.) a temporary switch to insulin may be indicated.

No experience has been gained concerning the use of Glimiperide in patients with severe impairment of liver function or dialysis patients. In patients with severe impairment of renal or liver function change over to insulin is indicated.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

If glimepiride is taken simultaneously with certain other medicinal products, both undesired increases and decreases in the hypoglycaemic action of glimepiride can occur. For this reason, other medicinal products should only be taken with the knowledge (or at the prescription) of the doctor.

Glimiperide is metabolized by cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Its metabolism is known to be influenced by concomitant administration of CYP2C9 inducers (e.g. rifampicin) or inhibitors (e.g. fluconazole).

Potentiation of the blood-glucose-lowering effect and, thus, in some instances hypoglycaemia may occur when one of the following medicinal products is taken, for example:

- phenylbutazone, azapropazone and oxyfenbutazone,
- insulin and oral antidiabetic products, such as metformin,
- salicylates and p-amino-salicylic acid,
- anabolic steroids and male sex hormones,
- chloramphenicol, certain long acting sulfonamides, tetracyclines, quinolone antibiotics and claritromycin

- coumarin anticoagulants,
- fenfluramine,
- disopyramide,
- fibrates,
- ACE inhibitors,
- fluoxetine, MAO-inhibitors

- allopurinol, probenecid, sulfipyrazone,
- sympatholytics,
- cyclophosphamide, trophosphamide and iphosphamides,
- miconazole, fluconazole,
- pentoxifylline (high dose parenteral),
- triquinale.

Weakening of the blood-glucose-lowering effect and, thus raised blood glucose levels may occur when one of the following medicinal products is taken, for example:

- oestrogens and progestogens,
- saluretics, thiazide diuretics,
- thyroid stimulating agents, glucocorticoids,
- phenothiazine derivatives, chlorpromazine,
- adrenaline and sympathicomimetics,
- nicotinic acid (high doses) and nicotinic acid derivatives,
- laxatives (long term use),
- phenytoin, diazoxide,
- glucagon, barbiturates and rifampicin,
- acetazolamide.

Pregnancy and Lactation
Pregnancy
Glimiperide should not be used during the whole pregnancy. In case of treatment by glimepiride, if the patient plans to become pregnant or if a pregnancy is discovered, the treatment should be switched as soon as possible to insulin therapy.

Lactation
The excretion in human milk is unknown. Glimiperide is excreted in rat milk. As other sulfonylureas are excreted in human milk and because there is a risk of hypoglycaemia in

nursing infants, breast-feeding is advised against during treatment with glimepiride.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Undesirable Effects

The following undesired events, listed by body system, have been reported with the following frequencies: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) including isolated reports, not known (cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders
Rare: thrombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, erythropania, haemolytic anaemia and pancytopenia, which are in general reversible upon discontinuation of medication.

Not known: severe thrombocytopenia with platelet count less than 10,000/µl and thrombocytopenic purpura.

Immune system disorders
Very rare: leukocytoclastic vasculitis, mild hypersensitivity reactions that may develop into serious reactions with dyspnoea, fall in blood pressure and sometimes shock.

Not known: cross-allergenicity with sulfonylureas, sulfonamides or related substances is possible.

Metabolism and nutrition disorders
Rare: hypoglycaemia. These hypoglycaemic reactions mostly occur immediately, may be severe and are not always easy to correct. The occurrence of such reactions depends, as with other hypoglycaemic therapies, on individual factors such as dietary habits and dose.

Eye disorders
Not known: visual disturbances, transient, may occur especially on initiation of treatment, due to changes in blood glucose levels.

Gastrointestinal disorders
Very rare: nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal distension, abdominal discomfort and abdominal pain, which seldom lead to discontinuation of therapy.

Rare: dysgeusia.
Hepato-biliary disorders
Not known: hepatic enzymes increased.

Very rare: hepatic function abnormal (e.g. with cholestasis and jaundice), hepatitis and hepatic failure.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Not known: hypersensitivity reactions of the skin may occur as pruritus, rash, urticaria and photosensitivity.

Rare: Alopecia.
Investigations
Very rare: blood sodium decrease.
Rare: weight gain.

Overdose and treatment
Symptoms
Nausea, vomiting and epigastric pain may occur. The hypoglycaemia may in general be accompanied by neurological symptoms like restlessness, tremor, visual disturbances, coordination problems, sleepiness, coma and convulsions.

Management
Treatment primarily consists of preventing absorption by inducing vomiting and then drinking water or lemonade with activated charcoal (adsorbent) and sodium-sulphate (laxative). If large quantities have been ingested, gastric lavage is indicated, followed by activated charcoal and sodium-sulphate. In case of (severe) overdose hospitalisation in an intensive care department is indicated.

Dosage Forms and Packaging Available
3 blister pack in ALU-ALU. Each blister pack contains 10 tablets to make box of 30 tablets.

Storage Condition
Store at a temperature not exceeding 30°C. Protected from light and moisture. Keep the medicine out of reach of children.

Marketing authorization holder /Manufactured by
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya,
Ta. - Sanand, Dist. Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

190 mm

270 mm
Back
English

Size: 270 x 190 mm

Colour: P P Black C

DATE:29/06/2023 VERSION:03

DATE:11/01/2023 VERSION:02

DATE:22/11/2022 VERSION:01

DATE:09/11/2022 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	270 x 190 mm	Close Size	XX x XX mm	Floding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	60 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	-	Any other special process	-
Old Artwork Code	-	Old Pharmacode	-	Reference Change Control no.	-	of Plant	-		

Review & Approved By

Sign & Date :							
Name :							
Designation :							
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/ Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		