

1 NOM DU PRODUIT

ADRIDE M (Glimépiride et Metformine Comprimés à Libération prolongée)

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimés à deux couche non enrobe contient:

Glimépiride USP2 mg

Metformine Chlorhydrate USP.....500mg

(à libération prolongée)

Couleur: Oxyde de Fer rouge

Excipients, voir section 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4 PARTICULARITES CLINIQUE

4.1 Indications Thérapeutiques

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 ayant déjà été traités avec une combinaison de Glimépiride et la Metformine ou dans le cas où le diabète n'est pas suffisamment contrôlé par la Metformine seule, ou pour les patients qui ont initialement réagit au Glimépiride seul et nécessitent un contrôle glycémique supplémentaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

General

La posologie doit être individualisée 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 contrôlés

ADRIDE M peut être initiée par une prise par jour, et augmenté progressivement après évaluation de la réponse thérapeutique.

Dose initiale pour les patients ayant initialement répondu au Glimépiride en monothérapie et nécessitent un contrôle glycémique de plus

Selon la dose initiale, de Glimépiride, (1 ou 2mg), ADRIDE M peut être initié par une prise par jour, et augmenté progressivement après évaluation de la réponse thérapeutique.

La dose initiale pour les patients ayant reçus un traitement par association de Glimépiride et de Metformine en comprimés séparés

ADRIDE M. peut être initié en fonction de la dose de Glimépiride et de Metformine déjà prise.

Dose maximale recommandée

La dose maximale recommandée pour le Glimépiride est de 8 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée pour la Metformine à libération prolongée est de 2000 mg chez les adultes.

4.3 Contre Indications

Glimépiride

Le Glimépiride est contre-indiqué chez les patients présentant les conditions suivantes:

- hypersensibilité au Glimépiride, autres sulfonyles, aux sulfamides ou à l'un des excipients,

Diabète insulino-dépendant

- coma diabétique,
- acidocétose,
- insuffisance rénale ou troubles de la fonction hépatique. En cas de troubles sévères de la fonction rénale ou hépatique, un passage à l'insuline est nécessaire.

Metformine

Hypersensibilité au Metformine chlorhydrate ou à l'un des excipients.

- L'acidocétose diabétique, pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale ou insuffisance rénale (clairance de la créatinine <60 ml / min).
- les conditions aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que:
 - la déshydratation,
 - Infection grave,
 - État de choc,

Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4) -.

- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - Insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - Infarctus du myocarde récent,
 - choc
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Avertissement et Mises en garde

Glimepiride

Le Glimepiride doit être prise peu de temps avant ou pendant un repas.

Lorsque les repas sont pris à des heures irrégulières ou entièrement sauté, le traitement par le Glimepiride peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles de l'hypoglycémie sont: le mal de tête, une faim vorace, des nausées, des vomissements, lassitude, la somnolence, troubles du sommeil, l'agitation, l'agressivité, les troubles de la concentration, la vigilance et le temps de réaction, dépression, confusion, troubles de la parole et visuels, aphasie, tremblements, parésie, sensoriel perturbations, des vertiges, impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, somnolence et perte de conscience pouvant aller jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie. En outre, des signes de contre-régulation adrénargique peuvent être présents tels que la transpiration, la peau moite, anxiété arythmies, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et cardiaques

Le tableau clinique d'une grave crise d'hypoglycémie peut ressembler à celle d'un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes peuvent toujours être rapidement contrôlés par admission immédiate de glucides (sucre). Les édulcorants n'ont aucun effet.

Il est connu par les autres sulfonylurées que, malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver.

L'hypoglycémie sévère ou prolongée, même si temporairement contrôlée par une absorption de sucre, nécessitent un traitement médical immédiat, voire une hospitalisation.

Les conditions favorisant l'hypoglycémie sont:

- refus ou (plus fréquemment chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer,
- la sous-alimentation, les repas irréguliers ou des repas manqués ou des périodes de jeûne,
- la modification du régime alimentaire,
- déséquilibre entre l'effort physique et l'apport en glucides,
- La consommation d'alcool, en particulier en combinaison le faites que le patient ne s'alimente pas,
- altération de la fonction rénale,
- un dysfonctionnement hépatique grave,
- surdosage avec le Glimépiride,
- certains troubles non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des glucides ou des contre-régulations de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains troubles de la fonction thyroïdienne et hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale), l'administration concomitante de certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Le traitement par le Glimépiride nécessite une surveillance régulière de la glycémie dans le sang et l'urine. En outre la détermination de la proportion d'hémoglobine glycosylée est recommandée.

Un suivi hépatique et hématologique régulier (en particulier le leucocyte et les plaquettes) sont nécessaires pendant le traitement avec le Glimépiride.

Dans des situations de stress (par exemple les accidents, les opérations aiguës, les infections avec fièvre, etc) un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'a été acquise en ce qui concerne l'utilisation du Glimépiride chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou chez les patients dialysés. Il est recommandé de changer le traitement à l'insuline chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Le traitement des patients atteints de déficit en G6PD avec des sulfamides hypoglycémians peuvent entraîner une anémie hémolytique. Puisque le Glimépiride appartient à la classe des sulfamides hypoglycémians, la prudence devrait être utilisée chez les patients atteints d'un déficit en G6PD et une alternative non-sulfonylurée doit être envisagée.

Glimepiride comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Metformine

Acidose lactique:

L'acidose lactique est une maladie rare, mais grave (mortalité élevée en absence de traitement précoce), complication métabolique qui peut se produire en raison de l'accumulation de Metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par Metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic:

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée d'acidose, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique montre ; une diminution du pH sanguin, les taux de lactate plasmatique supérieure à 5 mmol / l, et une augmentation du trou anionique et du ratio lactate / pyruvate. Si une acidose métabolique est suspectée, la Metformine doit être interrompu et le patient hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).

La fonction rénale:

Comme Metformine est excrétée par le rein, clairance de la créatinine et / ou créatinine sérique doit être déterminé avant le début du traitement et régulièrement par la suite:

- Au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients avec des niveaux de clairance de la créatinine à la limite de la normale et chez les sujets âgés.

Diminution de la fonction rénale chez les patients âgés est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de l'initiation du traitement antihypertenseur ou diurétique, et lorsque vous commencer le traitement avec un AINS.

Administration de produits de contraste iodés:

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, Metformine doit être arrêté avant ou

au moment de l'examen et réintroduit après 48 heures, et seulement après que la fonction rénale a été réévalué et jugée normale.

Chirurgie:

Le Metformine chlorhydrate doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement doit être redémarré au plus tôt 48 heures après la chirurgie ou la reprise de l'alimentation orale et seulement si la fonction rénale a été mise en place.

Autres précautions:

- Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.
- Les tests de laboratoire pour la surveillance du diabète doivent être effectués régulièrement.
- La Metformine administrée seule ne provoque jamais d'hypoglycémie, même si la prudence est conseillée quand il est utilisé en combinaison avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Glimépiride

Si le Glimépiride est pris simultanément avec d'autres médicaments, cela peut entraîner une augmentation et une diminution non désirée de l'effet hypoglycémiant du Glimépiride. Pour cela, tous les autres médicaments ne doivent être pris que sur avis médical.

Le Glimépiride est métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Son métabolisme est connu pour être influencé par l'administration concomitante d'inducteurs du CYP2C9 (ex. rifampicine) ou inhibiteurs (par exemple, le fluconazole).

Les résultats d'une étude in vivo rapportés dans les documents montrent que l'ASC de glimépiride est augmentée d'environ 2 fois par fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.

Sur la base de l'expérience avec le glimépiride et d'autres sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées.

Potentialisation de l'effet hypoglycémiant et, par conséquent, dans certains cas, l'hypoglycémie peut se produire lorsque l'un des médicaments suivants est pris:

- Phénylbutazone, azapropazone et oxyfenbutazone,
- L'insuline et antidiabétiques oraux, comme la metformine
- Les salicylates et p-amino-salicylique,
- Les stéroïdes anabolisants et les hormones sexuelles pour homme,
- Le chloramphénicol, les sulfamides agissent certaines longues, les tétracyclines, quinolones et clarithromycine
- Les anticoagulants coumariniques,
 - La fenfluramine,
 - le disopyramide
- Les fibrates,
- Inhibiteurs de l'ECA,
- La fluoxétine, les inhibiteurs de MAO,
- L'allopurinol, le probénécide, sulfinpyrazone,
- Sympatholytiques,
- Le cyclophosphamide, et trophosphamide iphosphamides,
- Le miconazole, fluconazole,
- La pentoxifylline (à forte dose parentérale),
- Tritoqualine.

L'affaiblissement de l'effet hypoglycémiant et, par conséquent, une hyperglycémie peut se produire lorsque l'un des médicaments suivants est pris:

oestrogènes et progestatifs, salidiurétiques et les diurétiques thiazidiques, thyroïmimétiques, les glucocorticoïdes, dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine, adrénaline et sympathicomimétiques, L'acide nicotinique (à fortes doses) et les dérivés de l'acide nicotinique, Laxatifs (usage à long terme), phénytoïne, le diazoxide, glucagon, barbituriques et rifampicine, acétazolamide.

Antagonistes des récepteurs H₂, les bêta-bloquants, la clonidine et la réserpine peuvent conduire à une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant.

Sous l'influence de produits sympatholytiques tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de contre-régulation adrénargique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents.

La consommation 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

Metformine

Associations déconseillées

Alcool

Risque accru d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de:

- jeûne ou de dénutrition,
- insuffisance hépatique.

Évitez la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool.

Produits de contraste iodés

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, ce qui entraîne une accumulation de Metformine et un risque d'acidose lactique.

Le Metformine doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et réintroduit que 48 heures après, et seulement après que la fonction rénale a été ré-évaluée et jugée comme normale (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'utilisation

Les glucocorticoïdes (par voies systémique et locale), les bêta-2-agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Informer le patient et effectuer plus fréquemment un contrôle la glycémie, en particulier au début du traitement. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Inhibiteurs de l'ECA peut diminuer le taux de glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

Glimépiride

Risque lié au diabète

Des glycémies anormales pendant la grossesse est associée à une incidence d'anomalies congénitales élevée et de mortalité périnatale. Ainsi, le taux de glycémie doit être étroitement surveillé pendant la grossesse afin d'éviter le risque tératogène. L'utilisation de l'insuline est nécessaire dans de telles circonstances. Les patients qui envisagent la grossesse doivent en informer leur médecin.

Risque lié au Glimépiride

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du glimépiride chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction qui a probablement été liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride (voir rubrique 5.3).

En conséquence, le Glimépiride ne doit pas être utilisé pendant toute la grossesse.

En cas de traitement par le Glimépiride, si le patient envisage de devenir enceinte ou si une grossesse est découverte, le traitement doit être activée dès que possible à l'insulinothérapie.

Metformine

À ce jour, aucune donnée épidémiologique n'est disponible. Des études chez l'animal n'ont montré aucun effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Lorsque le patient envisage une grossesse et pendant la grossesse, le diabète ne devraient pas être traités avec la Metformine, mais l'insuline doit être utilisée pour maintenir le taux de glycémie dans le sang ou proche de la normale que possible, afin de réduire le risque de malformations fœtales associées à des anomalies de la glycémie.

Allaitement

Glimépiride

L'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue. Le Glimépiride est excrété dans le lait des rates. Comme les autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel et parce qu'il y a un risque d'hypoglycémie chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par le glimépiride.

Metformine

Metformine est excrétée dans le lait des rates allaitantes. Des données similaires ne sont pas disponibles chez l'homme et une décision devrait être prise s'il faut arrêter des soins infirmiers ou arrêter la Metformine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

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

Glimépiride

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, à la suite d'une déficience visuelle. Cela peut constituer un risque dans les situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou utilisation de machines).

Les patients doivent être avisés de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie pendant la conduite. Ceci est particulièrement important chez ceux qui ont une conscience réduite ou absente des symptômes précurseurs d'hypoglycémie ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Il convient de se demander s'il est souhaitable de conduire un véhicule ou à utiliser des machines dans ces circonstances.

Metformine

Metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Cependant, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la Metformine est utilisée en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiantes, insuline, répaglinide).

4.8 Effets Indésirables

Troubles gastro-intestinaux: La nausée, la diarrhée, les douleurs abdominales, la constipation, les vomissements et le goût métallique dans la bouche peuvent se produire. Ces réactions sont généralement liées à la dose et disparaissent lorsque la dose est réduite.

Effets dermatologiques: L'éruption cutanée, le prurit, l'urticaire, l'érythème et les bouffées de chaleur.

Divers: Maux de tête et des étourdissements.

Réactions hématologiques: leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, l'anémie hémolytique, l'anémie aplasique, le pancytopenie ont été rapportées avec les sulfonylurées, y compris le glimépiride.

Réactions métaboliques: Les réactions porphyrie hépatique et de type antabuse réactions ont été rapportées avec les sulfonylurées, y compris le glimépiride. Cas d'hyponatrémie ont été rapportés avec le glimépiride et tous les autres sulfonylurées, le plus souvent chez les patients qui prennent des médicaments ou d'autres ont des conditions médicales connues pour provoquer une hyponatrémie ou augmenter la libération de l'hormone antidiurétique. Le syndrome de sécrétion inappropriée (SIADH) ont été rapportés avec les sulfonylurées, y compris le glimépiride, et il a été suggéré que certaines sulfonylurées peuvent augmenter l'action du périphérique (antidiurétique) de l'ADH et / ou une augmentation de la libération d'ADH.

Hypoglycémie: Le Glimépiride semble être associé à une faible incidence d'hypoglycémie. Bien que le Glimépiride a le potentiel d'entraîner des effets indésirables cardio-vasculaires, le Glimépiride est un agent qui a été utilisé pour le traitement de diabète de type 2 pour un certain nombre d'années sans produire des effets indésirables cardiovasculaires.

4.9 Surdosage Glimépiride

Après l'ingestion d'un surdosage une hypoglycémie d'une durée de 12 à 72 heures peut se produire, et peut récidiver après une reprise initiale. Les symptômes peuvent ne pas être présents jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, l'observation à l'hôpital est recommandée. Des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques peuvent survenir. L'hypoglycémie peut en général être accompagnée de symptômes neurologiques tels que l'agitation, des tremblements, des troubles visuels, des problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement consiste principalement en empêchant l'absorption par provoquant le vomissement et boire de l'eau potable ou de la limonade avec du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif). Si de grandes quantités ont été ingérées, un lavage gastrique est indiqué, suivi par le charbon activé et le sulfate de sodium. En cas d'hospitalisation surdosage (sévère) dans un service de soins intensifs est indiquée. Démarrez l'administration de glucose dès que possible, si nécessaire, par une injection intraveineuse en bolus de 50 ml d'une solution à 50%, suivie d'une perfusion d'une solution à 10% avec un contrôle strict de la glycémie. Le traitement doit être symptomatique.

En particulier lors du traitement de l'hypoglycémie due à une prise accidentelle de Winthrop glimépiride chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose doit être soigneusement contrôlée afin d'éviter la possibilité de produire une hyperglycémie dangereuse. La glycémie doit être étroitement surveillée.

Metformine

En particulier lors du traitement de l'hypoglycémie due à une prise accidentelle de Winthrop glimépiride chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose doit être soigneusement contrôlée afin d'éviter la possibilité de produire une hyperglycémie dangereuse. La glycémie doit être étroitement surveillée.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUE

5.1 Propriétés Pharmacodynamique.

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

Le Glimépiride: Le principal mécanisme d'action du Glimépiride à abaisser la 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 sulfonyles comme le Glimépiride.

Metformine: La Metformine améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2 (DNID), abaissement 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 le Glimépiride à libération prolongée complète l'autre et permet un meilleur contrôle

glycémique dans la gestion de diabète de type 2 et probablement dans la prévention des complications macrovasculaires son associé et les complications microvasculaires.

5.2 Propriétés Pharmacocinétique

Absorption

Le Glimépiride: Après administration orale, le glimépiride est complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Des études ont montré une absorption significative du glimépiride 1 heure après l'administration du médicament et la Cmax atteint après 2 à 3 heures.

Lorsque le glimépiride a été administré avec les repas, le Tmax (temps pour atteindre la Cmax) a été légèrement augmenté (12%) et de la Cmax et de l'ASC (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 à jeun 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 Glimépiride: 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%.

La Metformine à libération prolongée: La liaison de Metformine aux protéines plasmatiques est négligeable, contrairement aux sulfonylurées, qui sont liés 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 n'a pas été menée. Aux posologies usuelles cliniques et schémas posologique à libération immédiate Metformine, les concentrations plasmatiques de Metformine sont atteintes en 24-48 heures et sont généralement $<1 \mu\text{g} / \text{ml}$. Au cours des

essais cliniques contrôlés de la Metformine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de Metformine n'a pas dépassé 5 µg / ml, même aux posologies maximales.

Métabolisme

Le glimépiride: Le Glimépiride est complètement métabolisé par une biotransformation oxydative. Les principaux métabolites sont le dérivé de méthyl cyclohexyle hydroxy (M1) et le dérivé carboxy (M2). Cytochrome P450 II C9 a été montré pour être impliqués dans la biotransformation du glimépiride en M1. M1 est ensuite métabolisé en M2 par une 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'a 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 l'excrétion biliaire.

Excrétion

Le Glimépiride: Lorsque ¹⁴C- Glimépiride 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 celle récupérée 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 celle 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 l'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 de 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 érythrocytaire peut être un compartiment de distribution.

5.3 Sécurité Préclinique

Glimépiride:

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des études chez le rat à des doses allant jusqu'à 5000 parties par million (ppm) dans les aliments complets (environ 340 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, selon la surface) pendant 30 mois n'a montré aucun signe de cancérogenèse. Chez la souris, l'administration de glimépiride pendant 24 mois a entraîné une augmentation de la formation du pancréas adénome bénin liée à la dose et supposé pour être le résultat de la stimulation pancréatique chronique. Aucune formation de l'adénome chez la souris n'a été observée à la dose de 320 ppm dans les aliments complets, ou le poids corporel 46-54 mg / kg / jour. Cela représente environ 35 fois la dose maximale humaine recommandée de 8 mg une fois par jour en fonction de la surface.

Le glimépiride était non mutagène dans une série de tests in vitro et in vivo dans le cas d'une étude de mutagénicité (test d'Ames, la mutation des cellules somatiques, aberration chromosomique, la synthèse d'ADN non programmée, et la souris test du micronoyau).

Le Glimépiride n'avait pas d'effet sur la fertilité chez les souris mâles chez les animaux exposés jusqu'à 2500 mg / kg de poids corporel (> 1700 fois la dose maximum recommandée chez les humaine basée sur la surface pondérale). Le Glimépiride n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles administrés une dose allant jusqu'à 4000 mg / kg de poids corporel (environ 4000 fois la dose maximum recommandée chez les humaine basée sur la surface pondérale)

Metformine

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des études de carcinogénicité à long terme avec Metformine ont été effectuées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et des souris (administration pendant 91 semaines) à des doses allant jusqu'à et y compris 900 mg / kg / jour et 1500 mg / kg / jour, respectivement. Ces doses sont environ quatre fois la dose maximale de 2000 mg par jour recommandée chez l'homme basée sur la surface corporelle. Aucun signe de cancérogénicité avec la Metformine n'a été observé chez les souris mâles ou femelles. De même, il n'y avait pas de potentiel tumorigène observée avec Metformine chez les rats mâles. Il y avait, cependant, une incidence accrue des tumeurs bénignes du stroma polypes utérins chez les rats femelles traités avec une dose de 900 mg / kg / jour.

Il n'y avait aucun signe de mutagène de la Metformine dans la suite de tests in vitro: test d'Ames (S. typhimurium), test de mutation génique (cellules de lymphome de souris), ou chromosomique de test des aberrations (lymphocytes humains). Résultats de la souris in vivo test du micronoyau ont également été négatifs.

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par la Metformine lorsqu'il est administré à des doses aussi élevées que 600 mg / kg / jour, ce qui représente environ trois fois la dose maximale recommandée chez l'homme quotidiennement en fonction de la surface corporelle.

6 PARTICULARITES PHARMACEUTIQUE

6.1 Liste des excipients

- Hypromellose
- Cellulose microcristalline
- Dioxyde de silice colloïdale
- Stéarate de magnésium
- Glycolate d'amidon sodique
- Oxyde de fer rouge
- Povidone K 30
- Povidone K 90
- Eau purifiée
- Talc purifié
- Dichlorométhane
- Alcool isopropylique

6.2 Incompatibilité

Aucun

6.3 Durée de Conservation

3 ans

6.4 Condition de Conservation

Conserver dans un endroit frais, sec, en dessous de 25°C à l'abri de la chaleur et humidité.

6.5 Liste de substances toxiques:

Liste-I.

6.6 Présentation

Emballage primaire:	10 comprimés dans un blister
Emballage secondaire:	3 blisters une boîte avec la notice

6.7 Name of the Fabricant:

The Madras Pharmaceuticals
No 137-B Old Mahabalipuram Road,
Karapakkam, Chennai – 600 096.
India

6.8 Titulaire d'AMM

Strides Pharma Science Limited
Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore-560 076, India