

GLITRA®

DESCRIPTION

GLITRA is the trademark of Glimepiride, an Antidiabetic agent.

Each GLITRA 1, 2, 3 and 4 tablet contains Glimepiride 1, 2, 3 and 4 mg, respectively.

Excipients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, red iron oxide, yellow iron oxide, povidone, magnesium stearate.

CHEMISTRY

Glimepiride is: 1-([p-(2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl)phenyl]sulfonyl)-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Glimepiride is an orally active hypoglycaemic substance belonging to the sulphonylurea group. Glimepiride lowers blood glucose in patients with type 2 diabetes by stimulating the release of insulin from functioning pancreatic beta cells. It also produces an increase in the sensitivity of peripheral tissues to insulin via an extrapancreatic mechanism.

The bioavailability of Glimepiride after oral administration is complete. Food intake has no relevant influence on absorption, only absorption rate is slightly diminished. Glimepiride is completely metabolized by oxidative biotransformation to a major metabolite, cyclohexyl hydroxymethyl derivative (M1), via the hepatic cytochrome P450 II C9 subsystem. M1 is further metabolized to the carboxyl derivative (M2) by one or several cytosolic enzymes. M1, but not M2, possessed approximately one third of the pharmacologic activity of its parent in an animal model. However, whether the glucose-lowering effect of M1 is clinically significant is not clear. It is very high protein binding (> 99.5%).

INDICATIONS

Non-insulin-dependent (type II) diabetes, whenever blood sugar levels cannot be controlled adequately by diet, physical exercise and weight reduction alone. Glimepiride may also be used in combination with an oral antidiabetic containing metformin or with insulin.

DOSAGE

Usual adult dose

□ Monotherapy

- Initial: 1 mg once a day with breakfast or the first main meal. If necessary, the daily dose can be increased. Any increase should be based on regular blood sugar monitoring, and should be gradual, i.e., at intervals of one to two weeks, and carried out stepwise.

- Maintenance: 1 to 4 mg once a day. After reaching a dose of 2 mg, increases in dosage should be made in increments of up to 4 mg once a day to two weeks based on blood glucose response.

□ Use in combination with metformin: Whenever blood sugar levels cannot be controlled adequately with the maximum daily dose of either GLITRA or a metformin-containing antidiabetic alone, both medicines may be used concomitantly. In such cases, the dose of the established medicine remains unchanged. Treatment with the additional medicine is started at a low dose, which depending on the desired blood sugar level may then be increased gradually up to the maximum daily dose. Combined treatment should be initiated under close medical supervision.

□ Use in combination with insulin: Whenever blood sugar levels cannot be controlled adequately with the maximum daily dose of GLITRA, insulin may be given concomitantly. In this case, the current dose of GLITRA remains unchanged. Insulin treatment is started at a low dose, which is subsequently increased stepwise according to the desired blood sugar level. Combined treatment should be initiated under close medical supervision.

Notes

□ Safety and efficacy have not been established in children.

□ GLITRA must be swallowed without chewing and with sufficient amounts of liquid (approximately 1/2 glass) and taken at the times and in the doses prescribed.

ADVERSE EFFECTS

□ Incidence less frequent: Hypoglycemia.

□ Incidence rare: Allergic skin reactions; blurred vision and/or changes in accommodation; hyponatremia. Diarrhea, dizziness, gastrointestinal pain, headache, nausea, unusual tiredness or weakness, vomiting, thrombopenia.

USE IN PREGNANCY

Studies have not been done in humans. Based on the results of animal studies, Glimepiride is not recommended for use during pregnancy. FDA Pregnancy Category C.

USE IN LACTATION

It is not known whether Glimepiride is distributed into human breast milk. However, some sulphonylureas are distributed into human breast milk.

In reproduction studies, significant concentrations of Glimepiride were observed in the milk of rats and in the serum of their pups. Because of its potential to cause hypoglycemia in nursing infants, and because of its effect on nursing animals, Glimepiride is not recommended for use by nursing mothers.

INTERFERENCE WITH CLINICAL AND LABORATORY TESTS

With physiology/laboratory test values: serum transaminases elevations have been reported.

DRUG INTERACTIONS

□ Sympatholytics, such as beta-adrenergic blocking agents; sympatholytics may blunt some of the symptoms of developing hypoglycemia, making detection of this condition more difficult.

□ Alcohol or highly protein-bound medications such as: anti-inflammatory drugs, nonsteroidal (NSAIDs), anticoagulants, coumarin-derivative, chloramphenicol, monoamine oxidase (MAO) inhibitors (probenecid, salicylates and sulfonamides: these medications enhance the hypoglycemic effects of sulphonylureas when given concurrently.

□ Hypertglycemia causing agents such as: corticosteroids, diuretics, estrogens, isoniazid Niacin, oral contraceptives, phenothiazines, phenytoin, sympathomimetic agents and thyroid hormones: these medications may cause loss of glycaemic control

GLITRA®

DESCRIPTION

GLITRA est la marque commerciale du glimepiride, un médicament antidiabétique.

Chaque comprimé de GLITRA 1, 2, 3 et 4 renferme respectivement 1, 2, 3 et 4 mg de glimepiride.

Excipients: Lactose monohydrate, Cellulose Microcristalline, Glycolate d'amidon sodique, Fer rouge oxyde, Fer jaune oxyde, Povidone N-25, Stéarate de Magnésium

COMPOSITION CHIMIQUE

Le glimepiride est le : 1-([p-(2-(3-Ethyl-4-méthyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)éthyl)phényl]sulfonyl)-3-(trans-4-méthylcyclohexyle)urée.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le glimepiride est un produit hypoglycémiant actif par voie orale appartenant à la classe des sulfonylurées. Le glimepiride abaisse le taux de glucose sanguin des patients présentant un diabète de type II en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques fonctionnelles. Il entraîne également une augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques, grâce à un mécanisme extra-pancréatique.

La biodisponibilité du glimepiride, après administration orale, est totale. La prise d'aliments n'a pas d'influence notable sur l'absorption ; seule la vitesse d'absorption est légèrement réduite. Le glimepiride est totalement métabolisé par biotransformation oxydative en un métabolite majeur, le dérivé cyclohexyl hydroxyméthyl (M1), via le sous-système du cytochrome hépatique P450 II C9. M1 est ensuite métabolisé en dérivé carboxyl (M2) par un ou plusieurs enzymes cytosoliques. Sur un modèle animal, M1, à la différence de M2, possède environ un tiers de l'activité pharmacologique de sa molécule mère. Cependant, l'impact sur le plan clinique de l'effet de M1 sur la diminution du glucose demeure obscure. Il présente une fixation aux protéines très élevée (> 99,5%).

INDICATIONS

Diabètes non insulino-dépendants (type II), dans les cas où l'équilibre glycémiq ue ne peut être suffisamment contrôlé par le régime, l'exercice physique et une réduction pondérale seuls. Le glimepiride peut également être utilisé en association avec un antidiabétique oral contenant de la metformine ou avec de l'insuline.

POSOLOGIE

Dose adulte habituelle

□ en monothérapie

- Traitement initial : 1 mg par jour au petit déjeuner ou au déjeuner. Il est possible d'augmenter la posologie journalière le cas échéant. Toute augmentation doit cependant reposer sur une surveillance régulière de la glycémie, être progressive, par exemple à raison d'intervalle d'une ou deux semaines, et mise en œuvre par étapes.

- Dose d'entretien : 1 à 4 mg une fois par jour. Après avoir atteint une dose de 2 mg, les augmentations de posologie devront se faire en respectant des paliers pouvant aller jusqu'à 2 mg toutes les une à deux semaines, selon la réponse obtenue sur le contrôle de la glycémie.

□ Utilisation en association avec la metformine : lorsque la glycémie ne peut être contrôlée de manière adéquate par la dose maximum quotidienne, soit de GLITRA, soit d'un agent antidiabétique contenant de la metformine administré seul, les deux médicaments peuvent être utilisés de façon concomitante. Dans ce cas, la dose du médicament initialement administré demeure inchangée. Le traitement par le médicament complémentaire est débuté à dose faible. En fonction du niveau de glycémie recherché, celle-ci peut ensuite être augmentée progressivement jusqu'à la posologie quotidienne maximum. Traitement associé devra être mis en route sous stricte surveillance médicale.

□ Utilisation en association avec l'insuline : lorsque la glycémie ne peut être contrôlée de manière adéquate par la dose maximum de GLITRA, de l'insuline peut être administrée de manière concomitante. Dans ce cas, la posologie en cours de GLITRA demeure inchangée. Le traitement par l'insuline est initié à faible dose, puis augmenté progressivement par palier, selon le niveau de glycémie recherché. Le traitement associé devra être mis en route sous stricte surveillance médicale.

Notes

□ La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant.

□ GLITRA doit être avalé sans être mâché et avec une quantité de liquide suffisante (environ un demi-verre) ; il devra être pris aux heures et aux doses prescrites.

EFFETS INDESIRABLES

□ de fréquence commune : Hypoglycémie.

□ rares : Réactions allergiques cutanées ; troubles de la vue et/ou modifications de l'accommodation ; hyponatrémie, diarrhée, étourdissements, douleurs gastro-intestinales, céphalées, nausées, sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelle, vomissements, thrombopénie.

UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE

Aucune étude n'a été faite dans l'espèce humaine. Sur la base des études effectuées chez l'animal, le glimepiride n'est pas recommandé au cours de la grossesse. FDA Pregnancy Category C.

UTILISATION PENDANT L'ALLAITEMENT

Dans l'espèce humaine, on ignore si le glimepiride passe dans le lait maternel. Cependant, certaines sulfonylurées passent dans le lait maternel. Dans les études de reproduction, des concentrations significatives de glimepiride ont été observées dans le lait de rat et le sérum de leurs jeunes rats. En raison du risque potentiel d'hypoglycémie chez l'enfant nourri au sein et du fait de son action chez l'animal allaité, l'utilisation de glimepiride n'est pas recommandée chez la mère, au cours de l'allaitement.

INTERFERENCE AVEC LES TESTS CLINIQUES ET LA BIOPHARMACOLOGIE

Au cours des tests des examens physiologiques/biologiques : des augmentations de transaminases sériques ont été rapportées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

□ Avec les sympatholytiques tels que les agents bêta bloquants ; les médicaments sympatholytiques peuvent masquer certains des symptômes d'une hypoglycémie en voie d'installation, rendant ainsi son diagnostic plus difficile à établir.

□ Avec ou médicaments présentant une fixation élevée aux protéines tels que : les médicaments anti-inflammatoires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anticoagulants, les dérivés coumariniques, le chloramphénicol, les inhibiteurs de la mono-amino-oxylase (MAO), le probenecide, les salicylés et les sulfamides : ces médicaments amplifient les effets hypoglycémiantes des sulfonylurées lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante.

□ Produits entraînant une hyperglycémie tels que : les corticostéroïdes, les diurétiques, les œstrogènes, l'isoniazide Niacine, les contraceptifs oraux, les phénothiazines, la phénytoïne, les agents sympathomimétiques et les hormones thyroïdiennes : ces médicaments peuvent entraîner une perte du contrôle de la glycémie.

□ Une hypoglycémie sévère a été rapportée peu après l'utilisation concomitante de certaines sulfonylurées et de l'acétazolamide.

CONTRAINDICATIONS

- Le glibépiride est contre-indiqué chez les patients présentant :
- Une hypersensibilité connue au glibépiride, à d'autres sulfonurées ou à d'autres sulfamides.
 - Un diabète sucré insulino-dépendant (type 1), une acidocétose diabétique accompagnée ou non de coma. Dans ce cas, il convient d'abord d'établir un traitement par l'insuline.
 - Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale ou hépatique, un passage à l'insuline est indiqué.
 - Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE

- Pendant les semaines initiales de traitement, le risque d'hypoglycémie peut augmenter et requiert une surveillance particulièrement étroite.
- Il a été rapporté que l'administration d'hypoglycémifiants oraux pouvait se trouver associée à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire comparativement au traitement par régime seul ou par régime plus insuline.
- Insuffisance surrénalienne, état d'épuisement physique, altération de la fonction hépatique, malnutrition, insuffisance hypophysaire ou altération de la fonction rénale : ces troubles peuvent entraîner une sensibilité accrue à l'effet hypoglycémiant du glibépiride ; chez ces patients, le traitement par glibépiride devra être initié à la posologie minimum recommandée.
- Fièvre élevée, infection, acte chirurgical ou traumatisme : dans ces situations, une perte du contrôle de la glycémie peut survenir ; un traitement temporaire en association avec l'insuline ou par l'insuline seul peut s'avérer nécessaire.

SURDOSAGE

Un surdosage par les sulfonurées, y compris le glibépiride, peut entraîner une hypoglycémie. Traitement spécifique en cas de surdosage : Les symptômes d'une hypoglycémie légère sans perte de conscience ou signes neurologiques devront être traités par une ingestion immédiate de glucose et par un réajustement de la posologie du médicament et/ou du mode alimentaire. Mais une hypoglycémie sévère avec coma ou crises convulsives requiert l'intervention immédiate d'un service d'urgence. On devra administrer immédiatement au patient, par injection intraveineuse, une solution de glucose à 50%, suivie de la perfusion continue d'une solution de glucose à 10% afin de maintenir une concentration du sang en glucose de 100 mg par dl. Les patients présentant une hypoglycémie sévère devront être surveillés pendant au moins 24 à 48 heures.

PRECAUTIONS

- Mesures du glucose sanguin et urinaire : une surveillance périodique est recommandée afin de déterminer l'efficacité thérapeutique.
- Une surveillance quotidienne de la glycémie capillaire est recommandée chez les patients présentant un diabète stable et utilisant un traitement associé par insuline et glibépiride.
- Mesures de l'hémoglobine glycosylée (hémoglobine A1c) : une surveillance est recommandée tous les 3 à 6 mois afin d'évaluer le contrôle de la glycémie à long terme.
- Les patients devront toujours avoir avec eux au moins 20 g de glucose car l'hypoglycémie peut presque toujours être rapidement contrôlée par la prise immédiate de sucre (les aliments ou les boissons contenant des édulcorants de synthèse tels que les aliments ou les boissons de régime sont inefficaces dans le cadre du contrôle de l'hypoglycémie).
- Le passage d'autres hypoglycémifiants oraux vers le glibépiride peut généralement être effectué. Dans le cas du passage au glibépiride, le dosage et la demi-vie du médicament précédent doivent être pris en compte. Dans certains cas, en particulier avec les antidépresseurs à demi-vie longue (par ex. le chlorpromazine), il est conseillé d'observer une fenêtre thérapeutique de quelques jours afin de minimiser le risque de réactions hypoglycémiques dues à un effet additif.

PRESENTATIONS

- Boîtes de 30 comprimés sous plaquettes thermofomées de GLITRA 1.
- Boîtes de 30 comprimés sous plaquettes thermofomées de GLITRA 2.
- Boîtes de 30 comprimés sous plaquettes thermofomées de GLITRA 3.
- Boîtes de 30 comprimés sous plaquettes thermofomées de GLITRA 4.

TABÉLÉAU A

Reg. No. 112/06
Reg. No. 105/06
Reg. No. 104/06
Reg. No. 203/05

□ Modèles hospitaliers de différentes présentations.
A conserver dans les conditions mentionnées sur l'emballage.
Nepas utiliser après la date d'expiration figurant sur l'emballage.

CECI EST UN MÉDICAMENT

- Un médicament est un produit qui affecte votre santé et toute consommation non conforme aux instructions présente des dangers.
- Suivez strictement les recommandations de votre médecin, le mode d'emploi et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.
- Le médecin et le pharmacien sont des experts en matière de médecine.
- N'interrompez pas, de vous-même, la durée du traitement qui vous a été prescrit.
- Ne renouvelez pas la même ordonnance sans consulter votre médecin.
- Gardez les médicaments hors de portée des enfants.

CONSEIL DES MINISTRES ARABES DE LA SANTÉ
SYNDICAT DES PHARMACIENS ARABES

Issu en Octobre 2010

Des informations sur la prescription disponibles sur demande



LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE JORDANIENNE, S.A.
B.P. 94, NAOR 11710, JORDANIE

□ Severe hypoglycemia has been reported shortly after commencement of some sulfonylureas with insulin.

CONTRAINDICATIONS

- Glimperide is contraindicated in patients with
- Known hypersensitivity to Glimperide, other Sulfonylureas, or other sulfonamides.
 - Insulin-Dependent Diabetes mellitus (type 1), diabetic ketoacidosis, with or without coma. This condition should be treated within insulin.
 - In patients with severe impairment of renal or hepatic function, a change over to insulin is indicated.
 - Pregnancy and lactation.

WARNINGS

- In the initial weeks of treatment, the risk of hypoglycemia may be increased and necessitates especially careful monitoring.
- The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin.
- Adrenal insufficiency, Debilitated physical condition, Hepatic function impairment, Malnutrition, Pituitary insufficiency or Renal function impairment: these conditions may cause increased sensitivity to the glucose-lowering effect of Glimperide; therapy with Glimperide should be initiated at the minimum recommended dose in these patients.
- High fever, Infection, Surgery or Trauma: these conditions may cause loss of glycaemic control; temporary therapy in combination with insulin or with insulin alone may be necessary.

OVERDOSE

Overdosage of sulfonylureas including Glimperide can produce hypoglycemia. Specific treatment need for overdose: Mild hypoglycemia symptoms without loss of consciousness or neurologic findings should be treated with immediate ingestion of glucose and adjustments to medication dosage and/or meal patterns. However, severe hypoglycemia including coma, seizures, requires immediate emergency medical assistance. The patient should immediately be given an intravenous injection of a 50% glucose solution followed by a continuous infusion of a 10% glucose solution to maintain a blood glucose concentration of 100 mg per dL. Patients with severe hypoglycemia should be monitored for at least 24 to 48 hours.

PRECAUTIONS

- Blood and urine glucose determinations; periodic monitoring recommended to determine therapeutic efficacy.
- daily monitoring of capillary blood glucose recommended in stable diabetes using combination insulin-Glimperide therapy.
- Glycosylated hemoglobin (hemoglobin A1c) determinations: monitoring recommended every 3 to 6 months to assess long-term glycaemic control.
- Patients should always carry at least 20 gm of glucose with them because hypoglycemia can almost always be promptly controlled by immediate intake of sugar food or beverages containing artificial sweeteners such as diet foods or drinks are often effective in controlling hypoglycemia.
- A switch over from other hypoglycaemic agents to Glimperide can generally be done. For the switch over to Glimperide the strength and the half life of the previous medication has to be taken into account. In some cases, especially in anti-diabetics with a long half life (e.g. chlorpromazine), a wash out period of a few days is advisable in order to minimize the risk of hypoglycaemic reactions due to the additive effect.

HOW SUPPLIED

- Boxes of 30 blistered Tablets of GLITRA 1.
- Boxes of 30 blistered Tablets of GLITRA 2.
- Boxes of 30 blistered Tablets of GLITRA 3.
- Boxes of 30 blistered Tablets of GLITRA 4.
- Hospital packs of different presentations.

Store according to conditions specified on the package.
Do not use after the expiry date shown on the package.

THIS IS A MEDICAMENT

- A medication is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who dispensed the medication.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicine.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
- Keep medications out of the reach of children.

COUNCIL OF ARAB HEALTH MINISTERS
UNION OF ARAB PHARMACISTS

Issued in October 2010

Prescribing Information Available Upon Request



THE JORDANIAN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING CO.(P.L.C.)
P.O. BOX 94, NAOR 11710, JORDAN