



Gl iclazide and Metformin Hydrochloride Tablets

COMPOSITION :

Each uncoated tablet contains :
Gliclazide BP 80 mg
Metformin Hydrochloride BP 800 mg
Excipients q.s.

DESCRIPTION :

Glim Forte contains Gliclazide and Metformin Hydrochloride. Gliclazide, chemically is 1-(3-azabicyclo [3.3.0.]Oct - 3-yl) -3-p-tolylsulphonylurea. Metformin Hydrochloride is 1,1-dimethyl biguanide hydrochloride. Glim Forte is white colored, Caplet shaped, uncoated tablets, having break line on one side and other side plain.

PHARMACOLOGY :

Gliclazide reduces blood glucose levels by correcting both defective insulin secretion and peripheral insulin resistance. This occurs by closure of K⁺ channels in β -cells of pancreas. Subsequently, Ca²⁺ channel opens leading to increase in intracellular calcium and induction of insulin release. Gliclazide also increases the sensitivity of β -cells to glucose. Gliclazide restores peripheral insulin sensitivity such as decreasing hepatic glucose production and increasing glucose clearance. It has anti-platelet adhesive activity and reduces level of free radicals, thereby preventing vascular complications. Gliclazide has been reported to reduce plasma cholesterol and triglyceride levels after repeated administration.

Metformin acts as an antihyperglycaemic agent by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin. It also appears to have beneficial effect on serum lipid levels and so on fibrinolytic activity.

Metformin therapy is not associated with increase in body weight.

RATIONALITY :

Sulphonylureas & biguanides act complementary to each other. Both compounds have an additive antihyperglycaemic effect without increasing the adverse effects of either pharmacological class.

Gliclazide acts via stimulating β cells of pancreas to release insulin & also increases peripheral sensitivity of insulin. Metformin acts via enhanced peripheral glucose uptake & utilization. It also reduces hepatic glucose production, thereby metformin diminishes insulin resistance.

There are reports in which combination treatment of sulphonylurea with metformin has been reported to achieve satisfactory glycaemic control for several years. Such combination has been reported to be quite useful in comparative studies where secondary sulphonylurea failure had occurred. The combination may therefore provide additional glycaemic control (blood glucose lowering effect by 20%) & thus obviate the need for insulin in some patients.

Gliclazide has less propensity to cause hypoglycaemia and increase in body weight as compared to other sulphonylurea. Since metformin is reported to have predominant peripheral mechanism of action, therefore it lacks the anabolic effects of sulphonylureas and does not cause weight gain.

Gliclazide appears to be useful in both macro-vascular & micro-vascular complications, which occurs due to either hyperinsulinaemia, hypertension, hyperviscosity, hyperlipidaemia, platelet aggregation.

Metformin is associated with a decrease in fasting & postprandial plasma insulin & triglyceride levels, increase in HDL-cholesterol, increase of tissue plasminogen activator, decrease in platelet aggregation.

Pharmacokinetically the two drugs appear to be compatible, as metformin is not plasma protein bound & does not get metabolized in liver. So interaction with gliclazide (having 80-90% plasma protein binding & metabolized via liver) does not appear to be possible. Hence the combination of gliclazide & metformin would help in treatment of NIDDM and probably prevention of its associated macrovascular and microvascular complications.

PHARMACOKINETICS :

Single oral dose of gliclazide, 40 to 120 mg results in a C_{max} of 2.2 to 8 mg/l within 2 to 8 hours. Steady state concentrations are achieved after 2 days of administration of 40-120 mg of gliclazide. Administration of gliclazide with food reduces C_{max} and delays T_{max}. The volume of distribution is low due to extensive protein binding (85-97%). The half life of gliclazide varies from 8.1 - 20.5 hours after single dose administration. Gliclazide is extensively metabolised to 7 metabolites predominantly excreted in the urine, the most abundant being the carboxylic acid derivative; 60-70% of the dose is excreted in the urine and 10-20% in the faeces. Metformin has absolute oral bioavailability of 50-60%

GIT absorption is complete within 6 hrs of ingestion metformin is rapidly distributed in body after absorption. The renal elimination of metformin is biphasic. 95% of the absorbed metformin is eliminated during primary elimination phase having half-life of 6 hours. Rest of the 5% is eliminated during slow terminal elimination phase with mean half-life of 20 hours. Metformin is not bound to plasma proteins, 40-60% of the dose is recovered as unchanged drug in urine with a further 30% recovered as unchanged drug in faeces.

INDICATIONS :

Non-insulin dependent diabetes mellitus; diabetes with or without obesity in adults.

CONTRAINDICATIONS :

Insulin-dependent diabetes mellitus, renal or hepatic failure, alcoholism, NIDDM complicated by severe ketosis and acidosis, diabetic precoma and coma, patients undergoing surgery, after severe trauma or during infections, chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, cardiac failure, peripheral vascular disease, pregnancy, known hypersensitivity to any of the ingredients.

WARNINGS :

Hypoglycaemia may occur if the patient's dietary intake is reduced or after accidental or deliberate overdose or after severe exercise, trauma and stress. Hypoglycaemic symptoms can be reduced by prescribing a diabetic meal plan. Immediate intervention should be done if signs and symptoms of hypoglycaemia occur.

PRECAUTIONS :

Adjust dose of combination according to blood and urinary glucose levels during the first few months. However, there have been few reports of lactic acidosis in patients of renal or liver disease.

Usage in pregnancy :

For Gliclazide

Pregnancy : There is no experience with the use of gliclazide during pregnancy in humans, even though there are few data with other sulphonylureas. In animal studies, gliclazide is not teratogenic. Control of diabetes should be obtained before the time of conception to reduce the risk of congenital abnormalitieslinked to uncontrolled diabetes. Oral hypoglycaemic agents are not suitable, insulin is the drug of first choice for treatment of diabetes during pregnancy. It is recommended that oral hypoglycaemic therapy is changed to insulin before a pregnancy is attempted, or as soon as pregnancy is discovered. Gliclazide is contraindicated in pregnancy.

Lactation: It has not been established whether gliclazide is transferred to human milk. However, some sulphonylureas are excreted in breast milk. Given the risk of neonatal hypoglycaemia, the product is contra-indicated in breast-feeding mothers.

For Metformin Hydrochloride

Pregnancy

Uncontrolled diabetes during pregnancy (gestational or permanent) is associated with increased risk of congenital abnormalities and perinatal mortality.

A limited amount of data from the use of metformin in pregnant women does not indicate an increased risk of congenital abnormalities. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to pregnancy, embryonic or fetal development, parturition or postnatal development.

When the patient plans to become pregnant and during pregnancy, it is recommended that diabetes is not treated with metformin but insulin be used to maintain blood glucose levels as close to normal as possible, to reduce the risk of malformations of the foetus.

Lactation

Metformin is excreted into human breast milk. No adverse effects were observed in breastfed newborns/infants. However, as only limited data are available, breast-feeding is not recommended during metformin treatment. A decision on whether to discontinue breast-feeding should be made, taking into account the benefit of breast-feeding and the potential risk to adverse effects on the child. .

Fertility

Fertility of male or female rats was unaffected by metformin when administered at doses as high as 600 mg/kg/day, which is approximately three times the maximum recommended human daily dose based on body surface area comparisons.

Paediatric use: Safety and effectiveness in children have not been established.

DRUG INTERACTIONS :

Diuretics, barbiturates, phenytoin, rifampicin, corticosteroids, estrogens, estroprogestogens and pure progestogens may reduce the glycaemic control. Its hypoglycaemic action may be potentiated by salicylates, phenylbutazone, sulphonamides, beta-blockers, clofibric acid, vitamin k antagonist, allopurinol, theophylline, caffeine and monoamine oxidase inhibitors. Concomitant administration of miconazole, perhexiline or cimetidine with gliclazide may result in hypoglycaemia. Concomitant administration of gliclazide with agents that increase blood glucose levels should not be considered without careful monitoring of blood glucose levels to avoid hyperglycaemia. Acarbose and guar gum has been shown to decrease the oral bioavailability of metformin significantly.

ADVERSE REACTIONS:

Gastrointestinal disturbances - Nausea, diarrhoea, gastric pain, constipation, vomiting, metallic taste in mouth.

Dermatological effects - Rash, pruritis, urticaria, erythema and flushing.

Miscellaneous - Headache and dizziness.

Gliclazide appears to be associated with a low incidence of hypoglycaemia. Gliclazide may have the potential to produce adverse cardiovascular effects, however gliclazide has been an established agent for the treatment of NIDDM for a number of years without adverse cardiovascular effects. Impaired gastrointestinal absorption of vitamin B12 and folic acid has been associated with long term metformin therapy.

OVERDOSAGE AND TREATMENT :

Hypoglycaemia may occur in case of an overdosage. In the event of an overdosage, gastric lavage should be performed and correction of hypoglycaemia should be attempted by intravenous adminisrtation of hypertonic glucose (10 or 30%) with continued monitoring of the patient's blood glucose levels.

DOSAGE AND ADMINISTRATION :

1-2 tablets once daily with meals to a maximum of 3 tablets/day.

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

STORAGE INSTRUCTIONS :

Store below 30°C & protect from light.



A product of
Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore - 560 076, Karnataka, India.



8519



Gl iclazide et Chlorhydrate de Metformine Comprimés

COMPOSITION

Chaque comprimé non enrobé contient :

Gliclazide BP 80 mg
Chlorhydrate de Metformine BP 800 mg
Excipients q.s.

DESCRIPTION

Glim Forte contient Gliclazide et Metformine chlorhydrate. La formule chimique de Gliclazide, est :1-(3-azabicyclo [3.3.0.]Oct -3-yl) -3-p-tolylsulfonylurée. Metformine Chlorhydrate est 1, 1-diméthyle biguanide Chlorhydrate. Glim Forte est comprimés non enrobés (blanc), en forme oblong, portant une barrure de cassure sur un côté et lisse sur l'autre côté.

PHARMACOLOGIE

Le Gliclazide diminue la glycémie en corrigeant la sécrétion d'insuline défectueuse ainsi que la résistance périphérique à l'insuline. Cela se produit par la fermeture des canaux K⁺ dans cellules- β du pancréas. Par la suite, le canal de Ca²⁺ débouche en conduisant à une augmentation en calcium intracellulaire et l'induction de la libération d'insuline. Le Gliclazide augmente également la sensibilité des cellules- β au glucose. Le Gliclazide restaure la sensibilité périphérique à l'insuline telle que la diminution de la production hépatique de glucose et augmentation de la clairance du glucose. Il possède une activité antiadhésive des plaquettes et réduit le niveau des radicaux libres, ce qui permet la prévention des complications vasculaires. Le Gliclazide a été associée à une diminution des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides après une administration répétée. La Metformine agit comme un agent anti-hyper glycémique par l'amélioration de la sensibilité des tissus hépatique et périphérique à l'insuline. Il semble également avoir un effet bénéfique sur les taux de lipides sériques et donc sur l'activité fibrinolytique. Traitement par la Metformine n'est pas associé à une augmentation du poids corporel.

RATIONALITE

Les sulfonylurées et les biguanides agissent en complémentarité. Les deux composés ont un effet additif anti-hyper glycémique sans augmenter les effets indésirables de ces deux classes pharmacologiques. Gliclazide agit part la stimulation des cellules β du pancréas à produire de l'insuline et augmente également la sensibilité périphérique de l'insuline. La Metformine agit par l'intermédiaire de l'absorption du glucose périphérique accrue et de son utilisation. Metformine réduit également la production hépatique de glucose, et diminue aussi la résistance à l'insuline. Il ya des rapports dans lesquels le traitement combiné de la sulfonylurée à la Metformine a été signalée pour atteindre un contrôle glycémique satisfaisant pendant plusieurs années. Cette combinaison a été signalé à être très utile dans les études comparatives où l'échec sulfonylurée secondaire avait survenus. La combinaison peut donc fournir d'autres contrôle glycémique (effet hypoglycémiant de 20%) et éviter ainsi le besoin d'insuline chez certains patients.

Le Gliclazide à moins de tendance de provoquer une hypoglycémie et une augmentation du poids corporel par rapport à d'autres sulfonylurées. Puisque la Metformine est rapporté pour avoir un mécanisme d'action périphérique prédominante, par conséquent, il n'a pas les effets anabolisants de sulfonylurées et n'augmente pas le poids des patients.

Le Gliclazide semble être utile dans les deux complications macro-vasculaires et micro-vasculaire, qui se produisent en raison soit de l'hyperinsulinémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, l'aggrégation plaquettaire.

La Metformine est associée à une diminution à jeun et postprandiale d'insuline plasmatique et de triglycérides, augmentation du taux de HDL-cholestérol, augmentation du activateur tissulaire du plasminogène, une diminution de l'aggrégation plaquettaire.

La pharmacocinétique des deux médicaments semble être compatible, vue que la Metformine n'est pas liée aux protéines plasmatiques et n'est pas métabolisée dans le foie. Ainsi, l'interaction avec le Gliclazide (lié aux protéines plasmatiques à 80-90% et métabolisé par le foie) ne semble pas être possible. La combinaison de Metformine et le Gliclazide aiderait dans le traitement du DNID et probablement la prévention des complications macrovasculaires et microvasculaires.

PHARMACOCINETIQUES

Une dose orale unique de Gliclazide, 40 à 120 mg entraîne une C_{max} de 2,2 à 8 mg / l dans les 2 à 8 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 2 jours d'administration de 40-120 mg de Gliclazide. L'administration de Gliclazide avec de la nourriture réduit la Cmax et Tmax. Le volume de distribution est faible due à forte liaison à la protéine (85-97%). La demi-vie du Gliclazide varie de 8,1 à 20,5 heures après l'administration d'une dose unique. Le Gliclazide est largement métabolisé à 7 métabolites, principalement excrétés dans l'urine, le plus abondant étant le dérivé d'acide carboxylique; 60-70% de la dose est excrétée dans l'urine et 10-20% dans les fèces.

La Metformine a une biodisponibilité orale absolue de 50-60%. L'absorption GI est atteinte dans les 6 heures suivant l'ingestion. Metformine est rapidement distribué dans l'organisme après absorption. L'élimination rénale de la Metformine est biphasique. 95% de la Metformine absorbée est éliminée au cours de la phase d'élimination primaire ayant une demi-vie de 6 heures. Reste du seuil de 5% est éliminé lors de la phase terminale d'élimination lente avec demi-vie moyenne de 20 heures. La Metformine n'est pas liée aux protéines plasmatiques, 40-60% de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines avec un autre 30% retrouvés sous forme inchangée dans les fèces.

INDICATIONS

Diabète sucré Non-Insulino dépendant; diabète avec ou sans obésité chez l'adulte.

CONTRE INDICATIONS

Diabète sucré insulino-dépendant, Insuffisance rénale ou hépatique, alcoolisme, diabète de type compliquée par la cétose sévère et une acidose, précoma diabétique et le coma, les patients subissant une intervention chirurgicale, après un traumatisme grave ou lors d'infections, la maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, périphérique les maladies vasculaires, la grossesse, l'hypermensibilité connue à l'un des composants.

MISES EN GARDE

Une hypoglycémie peut survenir si l'apport alimentaire du patient est réduit ou après un surdosage accidentel ou délibéré ou après l'exercice, le traumatisme et le stress. Symptômes d'hypoglycémie peuvent être réduits en prescrivant un plan de repas diabétique. Une intervention immédiate devrait être faite si les signes et symptômes de l'hypoglycémie survient.

PRECAUTIONS

Ajuster la dose de la combinaison selon les niveaux de glucose sanguin et urinaire pendant les premiers mois. Cependant, il ya eu quelques rapports de l'acidose lactique chez des patients atteint d'insuffisance rénale et hépatique.

Grossesse

Gliclazide

Grossesse

Il n'y a aucune information sur l'utilisation du Gliclazide pendant la grossesse chez les humains, même si il ya peu de données avec d'autres sulfonylurées. Dans les études animales, le Gliclazide n'est pas tératogène. Le contrôle du diabète doit être obtenu avant le moment de la conception pour réduire le risque d'anomalies congénitales liées à un diabète non contrôlé.

Antidiabétiques oraux ne sont pas appropriés. L'insuline est le médicament de premier choix pour le traitement du diabète pendant la grossesse. Il est recommandé que le traitement hypoglycémiant oral soit changé à l'insuline avant de penser à une grossesse, ou dès que la grossesse est découverte. Gliclazide est contre-indique pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le Gliclazide est transférée dans le lait maternel. Toutefois, certaines sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, le produit est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Metformine Chlorhydrate

Grossesse

Un diabète mal contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanente) est associée à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale.

Une quantité limitée de données sur l'utilisation de la Metformine chez les femmes enceintes n'indiquent pas un risque accru d'anomalies congénitales. Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

Lorsque le patient envisage de devenir enceinte et pendant la grossesse, il est recommandé que le diabète ne soit pas traité à la Metformine, mais utilisée plus tôt l'insuline pour maintenir une glycémie aussi normale que possible, afin de réduire le risque de malformations du fœtus.

Allaitement

La Metformine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés / bébés allaités. Cependant, puisque les données disponibles sont limitées, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement de Metformine. Une décision sur l'opportunité d'interrompre l'allaitement doit être effectué, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel et le risque potentiel d'effets néfastes sur l'enfant.

Fertilité

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 quotidienne maximale recommandée chez l'homme en fonction de la surface corporelle.

Usage pédiatrique

Innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Diurétiques, barbituriques, la phénytoïne, la rifampicine, les corticostéroïdes, l'oestrogènes et des progestatifs, estroprogestogènes purs peuvent réduire le contrôle de la glycémie. Son effet hypoglycémiant peut être potentialisé par les salicylés, la phénylbutazone, les sulfamides, les bêtabloquants, l'acide clofibrique, anti vitamine K, l'allopurinol, la théophylline, la caféine et les inhibiteurs de la monoamine oxydase. L'administration concomitante de Miconazole, perhexiline ou la cimetidine avec le Gliclazide peut provoquer une hypoglycémie. L'administration concomitante de Gliclazide avec des agents qui augmentent les niveaux de glucose dans le sang ne doit pas être envisagée sans une surveillance attentive de la glycémie pour éviter l'hyperglycémie. Il a été prouvé que l'acarbose et la gomme de guar peuvent diminuer la biodisponibilité de Metformine orale de manière significative.

EFFETS INDESIRABLES

Troubles gastro-intestinaux – La nausée, la diarrhée, les douleurs abdominales, la constipation, les vomissements, goût métallique dans la bouche.

Effets dermatologiques - Eruption cutanée, prurit, urticaire, l'érythème et bouffées vasomotrices.

Divers - Maux de tête et des étourdissements. Le Gliclazide semble être associé à une faible incidence d'hypoglycémie. Le Gliclazide peut avoir le

SURDOSAGE ET TRAITEMENT

Une hypoglycémie peut survenir en cas de surdosage. En cas de surdosage, un lavage gastrique doit être effectué et la correction de l'hypoglycémie devrait être tentée par administration intraveineuse de glucose hypertonique (10 ou 30%) avec un suivi continu des niveaux de la glycémie du patient

DOSAGE ET ADMINISTRATION

1-2 comprimé une fois par jour avec le repas. Pas plus de 3 comprimés par jour.

PRÉSENTATION Boite de 3 x10 comprimés en blisters

CONSERVATION

Conservier en dessous de 30°C & à l'abri de la lumière..



Un produit de
Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore - 560 076, Karnataka, Inde.



0728



8520

1040087