

Diabenor

Oral hypoglycemic

Glimepiride

1- Company name: Egyptian Group for Pharmaceutical Industries (EGPI).

2- Trade name: Diabenor 1, 2 & 3 mg.

3- Generic name: Glimepiride.

4- Composition:

Active Ingredient: Glimepiride 1mg, 2mg & 3mg.

Inactive Ingredients:

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone, croscarmellose sodium, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, ferric oxide, FD&C yellow # 6 Aluminum lake.

5- Pharmaceutical form: Tablets.

6- Pharmacological action:

• **Diabenor (Glimepiride)** is an oral hypoglycemic that decrease blood glucose concentration mainly by stimulating insulin release from pancreatic beta cells. This effect is based predominantly on improved responsiveness beta cells to the physiological glucose stimulus.

• **Diabenor (Glimepiride)** also has extra pancreatic (insulin sensitizing and insulin mimetic) effects.

• The effect of glimepiride is dose dependent over the range of 1 to 6mg.

7- Pharmacokinetics:

• Glimepiride is completely absorbed following oral administration.

• Food intake has no relevant influence on absorption.

• Maximum serum concentration is reached approximately 2-5 hours after oral intake and there is a linear relationship between dose and both maximum concentrations and area under the time concentration curve.

• After intravenous dosing in normal subjects, the volume of distribution was 8.8L, and the total body clearance was 47.8 ml/min. Glimepiride has a high protein binding (>99%).

• Mean dominant serum half life which is of relevance to the serum concentrations under multiple dose conditions, is about 5 to 8 hours.

• Glimepiride is completely metabolized by oxidative biotransformation after either an IV or oral dose. The major metabolites are the cyclohexyl hydroxymethyl derivative (M1) and the carboxyl derivative (M2).

• 60% of the administered dose was recovered in the urine in 7 days and M1 (predominant) and M2 accounted for 80-90% of that recovered in the urine.

• Approximately 40% was recovered in feces and M1 (predominant) and M2 accounted for 70% of that recovered in feces. No parent drug was recovered from urine or feces. After IV dosing in patients, no significant biliary excretion of glimepiride or its M1 metabolite has been observed.

• Pharmacokinetic was similar in males and females, as well as in young and elderly patients.

8- Indications:

Non insulin-dependent (type II) diabetes, whenever blood sugar levels cannot be controlled adequately by diet, physical exercise and weight reduction alone.

Diabenor may also be used in combination with insulin.

9- Dosage & Administration:

• In initiating treatment for non insulin dependant diabetes, glimepiride must be viewed by both physician and patient as a treatment in addition to diet and exercise and not as substitute for diet and exercise.

• **Diabenor (glimepiride)** has a flexible dosage regimen, the initial and maintenance doses are set based on the result of regular checks of glucose in blood and urine. Monitoring of glucose levels in blood and urine also serves to detect either primary or secondary failure of therapy.

• Initial dose is 1 to 2 mg once daily, if necessary the daily dose can be increased gradually i.e. at intervals of one to two weeks.

• The usual dose range in patients with well controlled diabetes is 1 to 4 mg once daily. Some patients benefit from once daily doses of 6 to 8 mg.

• The dose should be taken with breakfast or the first main meal.

• **Diabenor** tablet must be swallowed without chewing and with sufficient amounts of liquid.

• No transition period is necessary when substituting **Diabenor** for other oral hypoglycemic agents. There is no exact dosage relationship between **Diabenor** and other hypoglycemic agents. Consideration must be given to potency and duration of action of the previous drug to avoid additive effects which would increase the risk of hypoglycemia.

N.B: It is very important not to skip meals after taking **Diabenor**.

• If a patient forgot to take a dose, this must never be corrected by subsequently taking a large dose. Take it as soon as you remember. If it is near the time of the next dose, skip the missed dose and resume your usual dosing schedule.

• Intake of overdose may necessitate a physician consultation and measures for hypoglycemia.

10- Contraindications:

• Hypersensitivity to glimepiride, other sulfonylureas or other sulfonamides.

• Treatment of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus.

• Diabetic ketoacidosis, diabetic precoma or coma.

• Severe renal or hepatic impairment.

• Pregnancy and lactation.

11- Side effects:

Based on experience glimepiride and on what is known of other sulfonylureas, the following adverse effects must be considered:

• Hypoglycemia.

• Occasionally, nausea, vomiting, sensations of pressure or fullness in the epigastrium, abdominal pain and diarrhea.

• Allergic or pseudoallergic reactions may occur, e.g. in the form of itching, urticaria or rashes. Such reactions are mild, but may become more serious and be accompanied by dyspnea and a fall in blood pressure, sometimes progressing to shock.

• If urticaria occurs, a physician must be notified immediately.

• Porphyria cutanea tarda, photosensitivity reactions, and allergic vasculitis have been reported with sulfonylureas, including glimepiride.

• Leukopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, hemolytic anemia, aplastic anemia, and pancytopenia have been reported with sulfonylureas, including glimepiride.

• Hepatic porphyria reactions and disulfiram-like reactions have been reported with sulfonylureas, including glimepiride. Cases of hyponatremia have been reported with sulfonylureas, including glimepiride, most often in patients who are on other medications or have medical conditions known to cause hyponatremia or increase release of antidiuretic hormone. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion has been reported with sulfonylureas, including glimepiride, and it has been suggested that certain sulfonylureas may augment the peripheral (antidiuretic) action of ADH and/or increase release of ADH.

• Changes in accommodation and/or blurred vision may occur with the use of glimepiride. This is thought to be due to changes in blood glucose, and may be more pronounced when treatment is initiated. This condition is also seen in untreated diabetic patients, and may actually be reduced by treatment. In placebo-controlled trials, the incidence of blurred vision was placebo 0.7% and glimepiride 0.4%.

12- Drug Drug interactions:

Patients who take or discontinue taking certain other medicines while undergoing treatment with **Diabenor** (glimepiride) may experience changes in blood sugar control.

- Based on experience with sulfonylureas the following interactions must be considered:

• Potentiation of the blood sugar lowering effect and, thus, in some instances hypoglycemia may occur when one of the following medicines is taken, for example: insulin and other oral anti-diabetics, ACE inhibitors, allopurinol, anabolic steroids and male sex hormones, chloramphenicol, coumarin derivatives, cyclophosphamide, disopyramide, fenfluramine, fenfluramide, fibrates, fluoxetine, guanethidine, isophosphamide, MAO inhibitors, miconazole, para-amino-salicylic acid, pentoxifylline (high dose parental), phenylbutazone, azapropazone, oxyphenbutazone, probenecid, quinolones, salicylates, sulfonamides, tetracyclines, tritoqualine, trophosphamide.

• Weakening of the blood sugar lowering effect and, thus, raised blood sugar levels may occur when one of the following medicines is taken, for example: acetazolamide, barbiturates, corticosteroids, diazoxide, diuretics, epinephrine (adrenaline) and other sympathomimetic agents, glucagon, laxatives (after protracted use), nicotinic acid (in high doses), oestrogens and progestogens, phenothiazines, phenytoin, rifampicin, thyroid hormones.

• H2 receptor antagonists, clonidine and reserpine may lead to either potentiation or weakening of the blood sugar lowering effect.

• Beta-blockers decrease glucose tolerance. In patients with diabetes mellitus, this may lead to deterioration of metabolic control. In addition, beta-blockers may increase the tendency to hypoglycemia (due to impaired counter regulation).

• Under the influence of sympatholytic drugs such as beta-blockers, clonidine, guanethidine and reserpine, the signs of adrenergic counter regulation to hypoglycemia may be reduced or absent.

• Both acute and chronic alcohol intake may potentiate or weaken the blood sugar lowering action of glimepiride unpredictably.

• The effect of coumarin derivatives may be potentiated or weakened.

13- Pregnancy & lactation:

Not to be used for neither pregnant nor nursing mothers.

14- Precautions & warnings:

• **Special warning on increased risk of cardiovascular mortality:**

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. This warning is based on a long term study, prospective clinical trial designed to evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin dependent diabetes.

Precautions:

• As all sulfonylureas, in the initial weeks of treatment, the risk of hypoglycemia may be increased and necessitates especially careful monitoring.

• Factors favoring hypoglycemia include:

- Under nutrition, irregular meal times or skipped meals.

- Imbalance between physical exertion and carbohydrate intake.

- Alterations of diet.

- Consumption of alcohol, especially in combination with skipped meal.

- Impaired renal function.

- Over dosage with glimepiride.

- Certain uncompensated disorders of the endocrine system affecting carbohydrate metabolism or counter regulation of hypoglycemia (e.g. disorders of thyroid functions and in anterior pituitary or adrenocortical insufficiency).

- Concurrent administration of certain other medicines (see interactions).

• In exceptional stress situations (e.g. trauma, surgery, infections with fever) blood sugar control may deteriorate and a temporary change over to insulin may be necessary.

• During treatment with **Diabenor**, glucose levels in blood and urine must be checked regularly. Glycosylated hemoglobin should also be monitored usually every 3 to 6 months, to more precisely assess long term glycemic control.

• Treatment of patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase (*G6PD*) deficiency with sulfonylurea agents can lead to hemolytic anemia. Since glimepiride belongs to the class of sulfonylurea agents, caution should be used in patients with *G6PD* deficiency and a non-sulfonylurea alternative should be considered. In post marketing reports, hemolytic anemia has been reported in patients who did not have known *G6PD* deficiency.

16- Package & storage:

• Store at a temperature not exceeding 30°C in a dry place.

Diabenor 1mg: Carton box containing 1 strip (AL/PVC) of 10 tablets & inner leaflet.

Diabenor 2mg & 3mg: Carton box containing 1 or 2 strips (AL/PVC) each of 10 tablets & inner leaflet.

17- Information for Patients:

- Keep out of reach of children.

- For type II diabetes mellitus.

- It is a treatment in addition to diet and exercise and not a substitute for diet and exercise.

- The range of dose is 1 to 6mg and in exceptional cases 8mg.

- Not for type I diabetes mellitus.

- Not for pregnancy and lactation.

Manufactured by:

Egyptian Group for Pharmaceutical Industries. (EGPI)



ديابينور

جليميراييد

مخفض لسكر الدم

اسم الشركة: المجموعة المصرية للصناعات الدوائية.

اسم المنتج: ديابينور 1مجم، 2مجم، 3مجم.

الإسم العلمي: جليميراييد.

المكونات:

المواد الفعالة:

جليميراييد 1مجم، 2مجم، 3مجم.

المواد الغير فعالة:

لاكتوز أحادي الهيدرات، ميكروكريستالين سيلولوز، بوفيدون، كروس كارميلوز صوديوم، كروس بوفيدون، كولويدال سيليكولون داي أوكسايد، ستيرات ماغنيسيوم، أوكسايد حديدك، إف دي و سي أصفر # 6 ألومنيوم لاك.

الشكل الصيدلي: أقراص.

الأثر الدوائي:

ديابينور (جليميراييد) مخفض لسكر الدم من خلال تحفيز إخراج الأنسولين عن طريق خلايا بيتا المتواجدة في البنكرياس. ولهذا الغرض يقوم في الغالب على تحسين إستجابة خلايا بيتا للتنبية الفسيولوجي للجلكوز.

ديابينور (جليميراييد) له أيضا تأثير خارج البنكرياس.

الأثر الدوائي لـ ديابينور (جليميراييد) يتراوح في الجرعة ما بين 1 إلى 6 مجم.

الحركة الدوائية:

• يمتص جليميراييد كاملاً بعد تناول الجرعة عن طريق الفم.

• لا يوجد تأثير للطعام على الامتصاص.

• تصل ذروة التركيز في الدم من 2 إلى 5 ساعات بعد تناول الجرعة وتوجد علاقة خطية بين الجرعة و ذروة التركيز والمنطقة الخاضعة لمنحنى تركيز الوقت.

• حجم التوزيع بعد الجرعة عن طريق الحن الوريدي هي 8,8 لتر والتصفية خلال الجسم كله 47,8 مللي/دقيقة ونسبة ملازمة البروتين تصل إلى 99%.

• متوسط العمر النصفى من 5 إلى 8 ساعات.

• جليميراييد يستقلب كلياً عن طريق الأكسدة. سيتوكروم ب 450؛ له دور في إستقلاب الجليميراييد. المستقلب الرئيسي هومشوق سيكلوهكسيل هيدروكسي ميثيل (م) و مشتق كربوكسيل (م)

• 60% من جرعة من الجليميراييد اكتشف في البول في 7 أيام و 1م و 2م إستأثرت بـ 80-90% من المكتشف في البول. 40% في البراز و 1م و 2م إستأثرت بـ 70% من المكتشف في البراز. لم يكتشف الدواء الأصلي في البول أو البراز.

• الحركية الدوائية مماثلة في الذكور والإناث، وكذلك في الشباب وكبار السن من المرضى.

دواعي الإستعمال:

الداء السكري النوع الثاني (غير مرتبط بالأنسولين).

يمكن إستخدامه مع الأنسولين.

الجرعة والإستخدام:

• يجب أن ينظر إلى جليميراييد من جانب الطبيب والمريض بإعتباره علاج مع وجود نظام غذائي وممارسة للرياضة وليس بديلاً عن النظام الغذائي وممارسة الرياضة.

• الجرعة الأولية من 1 إلى 2مجم مرة واحدة يومياً ، إذا لزم الأمر يمكن زيادة الجرعة تدريجياً على فترات من أسبوع إلى أسبوعين.

• الجرعة المعتادة في مجموعة المرضى الذين يعانون من مرض السكري هي من 1 إلى 4 مجم مرة واحدة يومياً. بعض المرضى يحتاجون من 6 إلى 8 مجم مرة واحدة يومياً.

• ينبغي أن تؤخذ الجرعة مع وجبة الإفطار أو الوجبة الرئيسية الأولى.

• يجب ابتلاع القرص دون مضغ ومع كميات كافية من السوائل.

• لا يلزم فترة إنتقالية عند إحلال ديابينور محل أي من مخفضات السكر الأخرى.

ملحوظة:

• يجب عدم ترك أي وجبة من الوجبات.

• في حالة نسيان جرعة لا يجب تناول جرعة أكبر لتصحیح الوضع. تؤخذ الجرعة عند التذكر. لو في وقت قريب من الجرعة التالية تجنب أخذ الجرعة المنسية.

• في حالة تناول جرعة زائدة يجب إبلاغ الطبيب لتدارك نقص السكر في الدم.

موانع الإستعمال:

• فرط الحساسية لـ جليميراييد ، سلفوناميد يوريا الأخرى أو السلفوناميدات.

• الداء السكري (النوع الأول).

• ازدياد حمضية الدم نتيجة السكري، غيبوبة السكري.

• القصور الكبدى أو الكلوي الشديد .

• الحمل والرضاعة.

الأثار الجانبية:

• نقص السكر بالدم.

• في بعض الأحيان، الغثيان، والتقيؤ، والإحساس بالإملاء، آلام في البطن والإسهال.

• قد تحدث حساسية، على سبيل المثال في شكل من أشكال الحكة، الشرى أو الطفح الجلدي. هذه غالباً معتدلة، ولكن قد تصبح أكثر خطورة وتكون مصحوبة بضيق التنفس وهبوط في ضغط الدم، وأحياناً تصل إلى الصدمة.

- إذا كان يحدث الشرى ، يجب أن يخطر الطبيب فورا .
- البريفرينية والتهاب وعاني قد تم رصد مع السلفوناميد يوريا ومنهم الجليميراييد .
- قلة الخلايا البيضاء، إنعدام المحببات، قلة الصفحات، أنيميا إنحالية، أنيميا لا تستجيبة، قلة الكريات الشامل قد تم رصدهم مع السلفوناميد يوريا ومنهم الجليميراييد .
- البريفرينية الكبدية قد تم رصده مع السلفوناميد يوريا ومنهم الجليميراييد . حالات من نقص الصوديوم بالدم قد تم رصده مع السلفوناميد يوريا ومنهم الجليميراييد .
- ضعف أوزغلة بالصدر قد تم رصده مع السلفوناميد يوريا ومنهم الجليميراييد .

التفاعلات المضادة مع الأدوية الأخرى:

الأدوية التي تزيد من خفض السكر بالدم مثل:

الأنسولين، مثبطات للإنزيم المحول للأنجوتنسين، الوبيرونول، هرمونات الذكورة، كلورمفينيكول، مشتقات الكومارين، سيكلوفوسفاميد، ديسوبيراميد، فينفلورامين، فلوكستين، جوانيثيدين، ميكونازول، حمض بارا أمينو سالييليك، بينتوكسيفيلين (جرعات عالية عن طرق الحقن)، فينيل بوتازون، أوكسيفينبوتازون، تتراسيكلين، سالفوناميد، ترايتوكالين، تروفوسفاميد.

الأدوية التي تقلل من فاعلية خفض السكر بالدم مثل:

أستازولاميد، باربيترات، كورتيكوستيرويد، جلوكاجون، ديازوكسيد، مسهلات، مدرات البول، أدريالين، حمض نيكوتينك، إستروجين، بروجيستين، فينوتوين، ريفميسين، هرمونات الدرقية.

مثبطات مستقبلات الـ H2، كلونيدين، زرربين يمكن زياد أو يقلوا من فاعلية الدواء. محصرات مستقبلات البيتا تؤدي إلى إنخفاض تحمل الجلكوز. في المرضى الذين يعانون من داء السكري، وهذا قد يؤدي إلى تدهور الأيض. وبالإضافة إلى ذلك، محصرات مستقبلات بيتا قد يزيد من الإجهاد إلى نقص السكر بالدم. الكحوليات تؤدي إلى زيادة أو ضعف فاعلية الدواء.

الحمل والإرضاع:

لا يستخدم أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية.

الاحتياطات والتحذيرات:

تحذير:

مع إستخدام مخفضات سكر الدم عن طريق الفم قد تم رصد زيادة نسبة حدوث وفيات نتيجة القلب والشرايين مقارنة بالعلاج عن طريق النظام الغذائي أو الأنسولين والنظام الغذائي.

الاحتياطات:

في بداية العلاج قد تزيد نسبة حدوث نقص بالسكر في الدم.

العوامل التي تساعد علي حدوث نقص السكر بالدم:

- نقص التغذية، عدم إنتظام الوجبات، أو تخطي وجبات.

- عدم التوازن بين المجهود البدني وتناول الكربوهيدرات.

- تعديل النظام الغذائي.

- الكحوليات ، لا سيما مع تخطي وجبة.

- الإختلال في وظيفة الكلى.

- جرعات زائدة من جليميراييد.

- اضطرابات معينة بالغد الصماء التي تؤثر على التمثيل الغذائي للكربوهيدرات أو مواجهة تنظيم نقص سكر الدم (مثل اضطرابات وظائف الغدة الدرقية الغدة النخامية).

- مع بعض الأدوية الأخرى (انظر التفاعلات).

- في حالات الإجهاد الإستثنائية (مثل الصدمات النفسية، والجراحة، والإتهابات مع حمى) قد يكون من الضروري تغيير مؤقت إلى الأنسولين.

- وخلال العلاج مع ديابينور ، يجب فحص مستويات الجلكوز في الدم والبول بانتظام. وأيضاً عمل فحص جلكوزيات هيموجلوبين كل من 3 إلى 6 أشهر.

- علاج مرضى نقص G6PD بالسلفوناميد يوريا يمكن أن يؤدي إلى أنيميا إنحالية.

العجوة وظروف التخزين:

يحفظ في درجة حرارة لا تتعدى 30 درجة مئوية في مكان جاف.

ديابينور 1مجم: عبوة كرتون تحتوي علي شريط (AL/PVC) به 10 أقراص ونشرة مرفقة.

ديابينور 2مجم، 3مجم: عبوة كرتون تحتوي علي شريط أو شريطين (AL/PVC) بكل شريط 10 أقراص ونشرة مرفقة.

إرشادات للمرضى:

• يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.

• لعلاج السكري النوع الثاني.

• ليس بديلاً عن النظام الغذائي وممارسة الرياضة.

• الجرعة تتراوح من 1 إلى 6 مجم و بعض الحالات الإستثنائية 8 مجم.

• لا يستخدم لعلاج السكري النوع الأول.

• لا يستخدم مع الحمل والرضاعة.

إنتاج:

المجموعة المصرية للصناعات الدوائية.