GLEPTAL

Vildagliptin

PHARMA Total Quality
شركة التقدم للصناعات الدوائية
Al-Taqaddom Pharmaceutical Industries

Presentation:
GLEPTAL 50: Each tablet contains 50mg Vildagliptin in packs of 30 and 60 tablets.
Hospital packs are also available (500 and 1000).
Note: Not all pack sizes are available in all countries.
Excipients: Lactose Anhydrous Silicified Microcrystalline Cellulose, Sodium Starch Glycolate, and Magnesium Stearate.
Pharmaceutical form: Tablets for oral use
Pharmacotherapeutic group:
dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, ATC code: A10BH02.
Therapeutic Indications:
GLEPTAL is indicated as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus
as monotherapy,
- if diet and exercise are not sufficient
in dual combination with
- metformin when diet, exercise and metformin alone do not result in adequate glycaemic control
- a sulphonylurea (SU) when diet, exercise and a sulphonylurea alone do not result in adequate glycaemic control
- a thiazolidinedione (TZD) when diet, exercise and a thiazolidinedione alone do not result in adequate glycaemic control
in triple combination with
- metformin and a sulphonylurea when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not result in adequate glycaemic control.
GLEPTAL is also indicated in combination with insulin (with or without metformin) when diet, exercise and a stable dose of insulin do not result in adequate glycaemic control.
Posology and method of administration:
The dosage of antidiabetic therapy should be individualized. The recommended dose of **GLEPTAL**, when used as monotherapy, is 50mg once or twice daily.
The recommended dose of **GLEPTAL**, when used in combination with insulin (with or without metformin), is 50 mg once or twice daily, depending on renal function.
The recommended dose of **GLEPTAL**, when used in combination with metformin or in combination with metformin and a sulphonylurea, is 50 mg twice daily.
The recommended dose of **GLEPTAL**, when used in combination with a sulphonylurea or a thiazolidinedione, is 50 mg once daily.
When used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.
Dosage higher than 50mg twice daily is not recommended. The tablets can be taken with or without food.
Patients with renal impairment
No dosage adjustment of **GLEPTAL** is required in patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥50 ml/minute, corresponding to serum creatinine levels of ≤150 µmol/litre in men and ≤133 µmol/litre in women). The recommended dose in patients with moderate to severe renal impairment is **GLEPTAL** 50 mg once daily.
Patients with hepatic impairment
GLEPTAL is not recommended in patients with hepatic impairment, including patients with pre-treatment ALT or AST > 2.5 × ULN.
Elderly patients: No dosage adjustment is required in elderly patients.
Children and adolescents
The safety and efficacy of **GLEPTAL** have not been studied in patients under 18 years of age; therefore, the use of **GLEPTAL** in paediatric patients is not recommended.
Contra-indications:
Hypersensitivity to Vildagliptin or to any of the excipients.
Warnings and Precautions for use:
Management of diabetes should always also include diet control. Caloric reduction, weight loss and exercise are essential for the proper treatment of diabetic patients. This is true not only for primary treatment of diabetes, but also as an adjunct to drug therapy.
GLEPTAL should not be used in patients with type 1 diabetes or in patients with ketoacidosis.
Renal impairment
There is limited experience in patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. **GLEPTAL** should therefore be used with caution in these patients.
Creatinine clearance must be checked before the start of treatment and at regular intervals during treatment.
Hepatic impairment
GLEPTAL is not recommended in patients with hepatic impairment, including patients with pre-treatment ALT or AST > 2.5 × ULN.
Liver enzyme monitoring
Cases of hepatic dysfunction (including rare cases of hepatitis) have been reported. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae, and liver function test (LFT) results returned to normal after discontinuation of treatment. LFTs should be performed prior to the initiation of treatment with **GLEPTAL** to determine the patient's baseline values. Hepatic function should be monitored during **GLEPTAL** treatment at three-month intervals during the first year and periodically thereafter. In patients who develop increased transaminase levels, this test should be repeated. If the results are confirmed, the patient should be monitored at frequent intervals until test results return to normal. Withdrawal of **GLEPTAL** is recommended in patients with elevated AST or ALT levels ≥3 × ULN.
Patients who develop jaundice or other signs suggestive of liver dysfunction should discontinue treatment with **GLEPTAL**.
Following withdrawal of treatment with **GLEPTAL** and normalization of LFT results, treatment with **GLEPTAL** should not be reinitiated.
Pancreatitis
In post-marketing experience there have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis. Patients should therefore be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain.
Resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of Vildagliptin. If pancreatitis is suspected, Vildagliptin and other potentially suspect medicinal products should be discontinued.
Heart failure
Experience with Vildagliptin therapy in patients with New York Heart Association (NYHA) class I-II heart failure is limited. Vildagliptin should be used with caution in these patients. There is no experience of Vildagliptin use in clinical trials in patients with NYHA functional class III-IV and therefore use is not recommended in these patients.
Skin disorders
Skin lesions, including blistering and ulceration, have been reported on the extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies. Although no increased incidence of skin lesions was observed in clinical trials, there is only limited experience in patients with diabetic skin complications. Therefore, in keeping with routine care of diabetic patients, monitoring for skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended.
Hypoglycaemia
Patients receiving Vildagliptin in combination with a sulphonylurea or insulin may be at increased risk of hypoglycaemia. A lower dose of sulphonylurea or insulin should therefore be considered in order to reduce the risk of hypoglycaemia.
GLEPTAL tablets contain lactose. Patients with rare hereditary galactose intolerance, severe lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take **GLEPTAL** tablets.
Effects on ability to drive and use machines
There have been no studies of the effects of this product on the ability to drive or use machines. Patients who experience dizziness should thus avoid driving vehicles or using machines.
Use During Pregnancy and Lactation:
Pregnancy
Fertility studies have been performed in rats at doses up to 200 times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or early embryonic development due to Vildagliptin. Vildagliptin was not teratogenic in either rats or rabbits. There are, however, no adequate and well- controlled studies in pregnant women, and therefore Vildagliptin should not be used during pregnancy unless clearly necessary.
Animal studies are not always predictive of human response. Because current information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital anomalies as well as increased neonatal morbidity and mortality, most experts recommend that insulin monotherapy be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible.
Lactation
As it is not known whether Vildagliptin is excreted in breast milk, **GLEPTAL** should not be administered to breast-feeding women. Studies in lactating rats have shown excretion in milk.
Drug Interactions:
Since Vildagliptin neither inhibits nor induces CYP450 enzymes, it is not likely to interact with co- medications that are metabolized by CYP450 or that act as inhibitors or inducers of these enzymes.
Drug interaction studies were conducted with commonly co-prescribed medications for patients with type 2 diabetes or medications with a narrow therapeutic window. As a result of these studies, no clinically relevant interactions with other oral antidiabetics (glibenclamide, pioglitazone, metformin), amlodipine, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan or warfarin, were observed after co- administration with Vildagliptin.
Undesirable effects:
Rare cases of angioedema were reported with Vildagliptin at a similar rate to the control group.
A greater proportion of cases was reported when Vildagliptin was administered in combination with an ACE inhibitor. The majority of the events were mild in severity and resolved with ongoing Vildagliptin treatment.
In comparative controlled monotherapy studies, hypoglycaemia was uncommon.
Adverse effects reported in patients who received **GLEPTAL** in double-blind studies as monotherapy and add-on therapy are listed below by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as follows: Very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1000), very rare (<1/10 000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse effects are ranked in order of decreasing seriousness.
Infections and infestations: Very rare: Upper respiratory tract infections, nasopharyngitis.
Nervous system disorders: Common: Dizziness, tremor. Uncommon: Headache, fatigue.
Vascular disorders: Uncommon: Peripheral oedema (common when **GLEPTAL** is combined with a TZD).
Gastrointestinal disorders: Common: Nausea. Uncommon: Constipation.
Hepatic disorders: Rare: Elevated transaminase levels.
Musculoskeletal disorders: Uncommon: Arthralgia.
Metabolism disorders: Uncommon: Hypoglycaemia (common in combination therapy with metformin or a sulphonylurea), weight increase (common when **GLEPTAL** is combined with a TZD).
General disorders: Uncommon: Asthenia.
Post-marketing experience: The following additional adverse drug reactions have been reported during the post-marketing period: Rare cases of hepatitis that resolved following discontinuation of **GLEPTAL**.
Frequency not known:
Urticaria,pancreatitis, bullous eruptions, localized exfoliation or blistering of the skin. Combination of Vildagliptin with insulin (with/ without metformin).
The incidence of hypoglycaemia in the controlled clinical studies conducted was similar in both treatment groups (14.0% of patients on Vildagliptin vs. 16.4% of patients on placebo). Severe hypoglycaemia occurred in n = 2 patients on Vildagliptin vs. n = 6 on placebo. The overall effect on mean weight was small in both treatment groups (+ 0.6 kg on Vildagliptin vs. ±0 kg on placebo).
The following adverse effects occurred in these studies:
Metabolism and nutrition disorders
Common: Decreased blood glucose.
Nervous system disorders: Common: Headache, chills.
Gastrointestinal disorders: Common: Nausea, gastro-oesophageal reflux disease.
Uncommon: Diarrhoea, flatulence.
Discontinuations due to these adverse effects were rare overall.
Combination with metformin and a sulphonylurea
Hypoglycaemia was common in both treatment groups (5.1% for Vildagliptin + metformin + glimepiride vs. 1.9 % for placebo + metformin + glimepiride). One severe hypoglycaemic event was reported in the Vildagliptin group. At the end of the study, the effect on mean body weight was small (+ 0.6 kg in the Vildagliptin group and 0.1 kg in the placebo group).
Adverse effects in patients who received **GLEPTAL**-50 mg twice daily in combination with metformin and a sulphonylurea (n = 157):
Metabolism and nutrition disorders
Common: Hypoglycaemia.
Nervous system disorders: Common: Dizziness, tremor.
Skin disorders: Common: Hyperhidrosis.
General disorders: Common: Asthenia.
Overdose: Oedema and muscle pain were dose-limiting in clinical trials. At 600 mg, one subject experienced oedema of the hands and feet, and an excessive increase in creatine phosphokinase (CPK) levels, accompanied by elevated levels of aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein and myoglobin. Three additional subjects in this group presented with oedema of both feet, accompanied by paraesthesia in two cases. All symptoms and laboratory abnormalities resolved after study-drug discontinuation.
In case of overdose, **GLEPTAL** should be withdrawn and the patient should be given symptomatic and supportive treatment.
GLEPTAL is not dialyzable; however, the major hydrolysis metabolite can be removed by haemodialysis.
Pharmacological Properties
GLEPTAL (Vildagliptin) is a dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor.
Administration of Vildagliptin inhibits DPP-4 activity, resulting in increased fasting and postprandial endogenous levels of the incretin hormones GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and GIP (glucose- dependent insulinotropic polypeptide).By increasing the endogenous levels of these incretin hormones, Vildagliptin enhances the sensitivity of beta cells to glucose, resulting in improved glucose-dependent insulin secretion. Treatment with 50 to 100 mg Vildagliptin daily in patients with type 2 diabetes significantly improved markers of beta cell function, including HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsulin to insulin ratio and measures of beta cell responsiveness from the frequently employed meal tolerance test. In non-diabetic (normoglycaemic) individuals, Vildagliptin does not stimulate insulin secretion or reduce glucose levels.
By increasing endogenous GLP-1 levels, Vildagliptin enhances the sensitivity of alpha cells to glucose, resulting in more glucose-appropriate glucagon secretion.
The enhanced increase in the insulin/glucagon ratio during hyperglycaemia due to increased incretin hormone levels results in a decrease in fasting and postprandial hepatic glucose production, leading to reduced glycaemia.
Pharmacokinetics
Linearity: Vildagliptin is rapidly absorbed with an oral bioavailability of 85%.
Absorption: Vildagliptin is rapidly absorbed with peak plasma concentrations reached after about 1 hour. Ingestion of food has no relevant effect on absorption. Food does not alter overall exposure (AUC).
Distribution: The plasma protein binding of Vildagliptin is low (9.3%), and Vildagliptin distributes equally between plasma and red blood cells. The mean volume of distribution of Vildagliptin at steady state after intravenous administration (Vss) is 71 litres.
Metabolism: Vildagliptin is largely metabolized (69% of the dose), partly by DPP-4. The major metabolite, LAY151 (57% of the dose), which is formed by hydrolysis, is inactive. There is also an amide hydrolysis product (4% of the dose). Vildagliptin is not metabolized by cytochrome P450 enzymes.
Elimination: 85% of the dose is excreted in the urine and 15% of the dose is recovered in the faeces. Unchanged Vildagliptin accounts for 23% of the dose. The elimination half-life is approximately 3 hours.
Pharmacokinetics in special patient populations
No differences in the pharmacokinetics of Vildagliptin have been observed between men and women.
Elderly patients: Plasma concentrations are elevated in patients over 70 years of age. However, the change in exposure to Vildagliptin is not clinically relevant.
Children: The pharmacokinetics have not been studied.
Special precautions for storage:
Do not store above 30°C.

NOV, 2017 I-Gleptal-GPL-LM0-R2/AE

This is a medicament
- A medicament 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 sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor
- Keep medicament out of the reach of children.

COUNCIL OF ARAB HEALTH MINISTERS
UNION OF ARAB PHARMACISTS

2239

2239

Dimensions: 15 x 24 cm Pantone **646 C**

جليبتال

فيلداجليبتين

كيفية التزود:

جليبتال ٥٠: كل قرص يحتوي على ٥٠ ملغم فيلداجليبتين في عبوات سعة من ٣٠ و ٦٠ قرص.
عبوات المستشفيات متوفرة (٥٠٠ و ١٠٠٠ قرص).
ليس كل احجام العبوات متوفرة في كل الاسواق .

السواغات: لاكتوز لا مائي، مايكروكريستالين سيليلوز، غليكولات نشا الصوديوم، ستيرات المغنيسيوم.

الشكل الصيدلاني: أقراص للاستعمال عن طريق الفم.

المجموعة العلاجية: مثبطات داي ببتيديل-ببتيداز-٤ (DPP-4). التصنيف العلاجي: A10BH02.

الاستطبابات:

يوصف **جليبتال** كعامل مساعد مع النظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية في المرضى الذين يعانون من السكري نوع ٢

كعلاج وحيد

إذا لم يكن النظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية كافياً.

في العلاج الثنائي

- عند اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة مع تناول الميتفورمين لوحدها غير كافي في السيطرة على نسبة السكر في الدم
- عند اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة مع تناول السلفونيل يوريا (SU) لوحدها غير كافي في السيطرة على نسبة السكر في الدم
- عند اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة مع تناول ثيازوليدينديون لوحدها غير كافي في السيطرة على نسبة السكر في الدم

في العلاج الثلاثي

- الميتفورمين والسلفونيل يوريا عند اتباع نظام غذائي وممارسة التمارين الرياضية بالإضافة إلى العلاج الثنائي مع هذه الادوية غير كافي في السيطرة على نسبة السكر في الدم

يوصف **جليبتال** أيضا بالترافق مع الانسولين (مع أو دون الميتفورمين) عند اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة وأخذ جرعة ثابتة من الانسولين لا يؤدي إلى السيطرة على السكر بشكل كافي.

الجرعة و طريقة تناول الدواء:

يجب وصف جرعة علاج مريض السكري بشكل فردي. تبلغ الجرعة الموصى بها من **جليبتال**، عندما تستعمل بشكل فردي ٥٠ ملغم مرة واحدة أو مرتين يوميا.

تبلغ الجرعة الموصى بها من **جليبتال**، عندما تستعمل بالترافق مع الأنسولين (مع أو دون ميتفورمين)، ٥٠ ملغم مرة واحدة أو مرتين يوميا، وهذا يعتمد على وظائف الكلى.

تبلغ الجرعة الموصى بها من **جليبتال**، عندما تستعمل بالترافق مع ميتفورمين أو بالترافق مع الميتفورمين والسلفونيل يوريا، ٥٠ ملغم مرتين يوميا.

تبلغ الجرعة الموصى بها من **جليبتال**، عندما تستعمل بالترافق مع السلفونيل يوريا أو ثيازوليدينديون، ٥٠ ملغم مرة واحدة يوميا.

عندما تستعمل بالترافق مع السلفونيل يوريا، يمكن اعتبار أقل جرعة من سلفونيل يوريا للحد من خطر نقص السكر في الدم.

لا ينصح بأخذ جرعة أعلى من ٥٠ ملغم مرتين يوميا. يمكن أخذ الأقراص مع أو دون الطعام.

المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي

لا يلزم تعديل الجرعة من **جليبتال** في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المعتدل (طرح الكرياتينين اعلى او يساوي ٥٠ مل / دقيقة، ما يعادل مستويات الكرياتينين في المصل ≥١٥٠ ميكرومول / لتر في الرجال و≥ ١٣٣ ميكرومول / لتر في النساء). الجرعة الموصى بها في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المعتدل إلى الشديد هو **جليبتال** ٥٠ ملغم مرة واحدة يوميا.

المرضى الذين يعانون من الفشل الكبدي

لا يوصى باستعمال **جليبتال** في المرضى الذين يعانون من فشل كبدي، بما في ذلك المرضى الذين يعانون بشكل مسبق للعلاج ارتفاع لمستوى ALT أو AST اعلى بنسبة ٢,٥ من الحد الاعلى الطبيعي.

المرضى المسنين:

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المسنين.

الأطفال والمراهقين:

لم تدرس سلامة وفعالية **جليبتال** في المرضى الذين تقل أعمارهم عن ١٨ سنة من العمر؛ لذلك لا ينصح باستعمال **جليبتال** في المرضى الأطفال.

موانع الاستطبابات:

فرط الحساسية للفيلداجليبتين أو لأي من السواغات.

تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال:

يجب دائما ان يشمل علاج مرض السكري على مراقبة للنظام الغذائي. ان الحد من السعرات الحرارية، وفقدان الوزن وممارسة الرياضة ضرورية للعلاج السليم في مرضى السكري. هذا صحيح ليس فقط من أجل المعالجة الأولية لمرض السكري، ولكن أيضا كمساعد للعلاج الدوائي.

يجب عدم استعمال **جليبتال** في المرضى الذين يعانون من داء السكري النوع ١ أو في المرضى الذين يعانون من الحماض الكيتوني.

الفشل الكلوي: هناك خبرة محدودة في المرضى الذين يعانون من مرحلة متأخرة للمرض الكلوي (الداء الكلوي بمراحله الأخيرة) والذين يخضعون لغسيل الكلى. ولذلك يجب استعمال **جليبتال** بحذر في هؤلاء المرضى.

يجب فحص تصفية الكرياتينين قبل بدء العلاج وعلى فترات منتظمة خلال فترة العلاج.

فشل الكبد: لا ينصح باستعمال **جليبتال** في المرضى الذين يعانون من فشل الكبد، بما في ذلك المرضى الذين يعانون بشكل مسبق للعلاج ارتفاع لمستوى ALT أو AST اعلى بنسبة ٢,٥ من الحد الاعلى الطبيعي.

مراقبة إنزيمات الكبد: قد تم الإبلاغ عن حالات الفشل الكبدي (بما في ذلك حالات نادرة من التهاب الكبد). في هذه الحالات، كان المرضى الذين يعانون أعراض عموما من دون عواقب سريرية، نتائج فحوص وظائف الكبد (LFT) التي تم إرجاعها إلى وضعها الطبيعي بعد التوقف عن العلاج. يجب أن يتم اجراء فحوص وظائف الكبد قبل بدء العلاج مع **جليبتال** لتحديد قيم المريض الأساسية. يجب مراقبة وظائف الكبد أثناء العلاج باستعمال **جليبتال** على فترات لمدة ثلاثة أشهر خلال السنة الأولى وبعد ذلك بصورة دورية. في المرضى الذين يصابون بزيادة مستويات الترانس أميناز، يجب تكرار هذا الاختبار. وإذا تأكدت هذه النتائج، يجب مراقبة المريض على فترات متقاربة حتى تعود نتائج الاختبارات إلى وضعها الطبيعي. ويوصى بايقاف **جليبتال** في المرضى الذين يعانون من ارتفاع AST أو ALT مستويات اعلى بنسبة ٣ الحد الاعلى الطبيعي.

على المرضى الذين يصابون باليرقان أو علامات أخرى تدل على ضعف الكبد التوقف عن العلاج باستعمال **جليبتال**.

بعد ايقاف العلاج باستعمال **جليبتال** وعودة نتائج فحوص وظائف الكبد الى طبيعتها، يجب عدم اعادة العلاج مع **جليبتال** مجددا.

التهاب البنكرياس: في التجربة ما بعد التسويق تم الإبلاغ عفويا عن ردود الفعل السلبية لحدوث التهاب حاد في البنكرياس. ولذلك يجب أن يعلم المرضى الأعراض المميزة لالتهاب البنكرياس الحاد: استمرار آلام البطن الشديدة.

قد لوحظ شفاء التهاب البنكرياس بعد التوقف عن استعمال فيلداجليبتين. إذا اشتبه بحدوث التهاب البنكرياس، يجب ايقاف فيلداجليبتين وغيرها من المنتجات الطبية التي يحتمل أن تسبب التهاب البنكرياس.

فشل القلب: التجربة مع العلاج باستعمال فيلداجليبتين في المرضى الذين يعانون من قصور القلب رابطة القلب في نيويورك (NYHA) فئة ١-٢ محدودة. فيلداجليبتين يجب استعماله بحذر في هؤلاء المرضى. لا توجد تجربة لاستعمال فيلداجليبتين في التجارب السريرية في المرضى الذين يعانون من NYHA الدرجة الوظيفية ٣-٤، وبالتالي ينصح بعدم استعماله في هؤلاء المرضى.

اضطرابات جلدية: الآفات الجلدية، بما في ذلك ظهور البثور والتقرحات، تم الإبلاغ عن حدوثها في اطراف القرود في دراسات علم السموم غير السريرية. على الرغم من أنه لم يلاحظ أي زيادة في معدل الآفات الجلدية في التجارب السريرية، لا يوجد سوى خبرة محدودة في المرضى الذين يعانون من مضاعفات الجلد السكرية. لذلك، وتماشيا مع الرعاية الروتينية مع مرضى السكري، فمن المستحسن رصد اضطرابات الجلد، مثل البثور و التقرحات.

نقص سكر الدم: المرضى الذين يتلقون علاج مترافق بين فيلداجليبتين و السلفونيل يوريا أو الأنسولين قد يكون هناك خطر متزايد لحدوث نقص سكر الدم. ولذلك يجب النظر في أقل جرعة من السلفونيل يوريا أو الأنسولين من أجل الحد من خطر حدوث نقص سكر الدم.

تحتوي أقراص **جليبتال** على اللاكتوز. المرضى الذين يعانون من تعصب وراثي نادر للجلاكتوز، نقص شديد اللاكتاز أو سوء امتصاص الغلوكوز - الجالاكتوز يجب عدم اخذهم لأقراص **جليبتال**.

التأثير على القدرة على قيادة واستعمال الآلات

لم تكن هناك دراسات لمعرفة آثار هذا المنتج على القدرة على القيادة أو استعمال الآلات. وبالتالي يجب على المرضى الذين يعانون من الدوار تجنب قيادة المركبات أو استعمال الآلات.

الاستعمال خلال فترتي الحمل و الرضاعة:

فترة الحمل: قد أجريت دراسات الخصوبة في الفئران بجرعات تصل إلى ٢٠٠ ضعف عن جرعة الإنسان والتي لم تكشف عن دليل على ضعف الخصوبة أو التطور الجنيني المبكر بسبب فيلداجليبتين. كان فيلداجليبتين غير ماسخ في أي من الفئران أو الأرانب. ومع ذلك، لا يوجد دراسات كافية ومسيطر عليها جيدا في النساء الحوامل، وبالتالي يجب عدم استعمال فيلداجليبتين أثناء الحمل إلا عند الضرورة الملحة.

ان الدراسات على الحيوانات ليست دائما تنبؤية للاستجابة في الإنسان. لأن المعلومات الحالية تشير بقوة إلى أن مستويات السكر الشاذة في الدم أثناء الحمل مرتبطة مع ارتفاع عدد حالات التشوهات الخلقية وكذلك زيادة معدلات الاعتلال والوفيات الوليدية، يوصي معظم الخبراء بأن استعمال الانسولين هو الوحيد الذي يستعمل خلال فترة الحمل للحفاظ على مستويات السكر في الدم لأقرب وضع طبيعي ممكن.

الرضاعة الطبيعية

بما أنه من غير المعروف ما إذا كان فيلداجليبتين يفرز في حليب الثدي، يجب عدم استعمال **جليبتال** في النساء المرضعات. وقد أظهرت الدراسات على الفئران المرضعات افرازه في الحليب.

التداخلات الدوائية:

بما ان فيلداجليبتين لا يثبط ولا يحرض انزيمات CYP450، فمن غير المحتمل أن يتفاعل مع الأدوية المشتركة التي يتم استقلابها بواسطة CYP450 أو أن يكون بمثابة مثبطات أو محرضات لهذه الإنزيمات.

أجريت دراسات تداخلات دوائية مع الأدوية التي توصف عادة بشكل متزامن في المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع ٢ أو الأدوية التي تملك نافذة علاجية ضيقة. ونتيجة لهذه الدراسات، لا تداخلات ذات صلة سريريا مع ادوية مرض السكر الأخرى الفموية (غليبينكلاميد، بيوجليتازون، الميتفورمين)، أملوديبين، الديجوكسين، راميبريل، سيمفاستاتين، فالسارتان أو الوارفارين، لوحظت بعد تناولها المتزامن مع فيلداجليبتين.

الآثار الجانبية غير المرغوب فيها:

تم الإبلاغ عن حدوث حالات نادرة من وذمة وعائية مع استعمال فيلداجليبتين وبمعدل مماثل مع مجموعة الدواء الكاذب. أفادت التقارير أن نسبة أكبر من الحالات التي كانت تعالج باستعمال الدواء المتزامن بين فيلداجليبتين مع مثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسنجين. وكانت الغالبية العظمى من الأحداث معتدلة في شدتها وحلها مع استمرار استعمال العلاج بفيلداجليبتين.

في دراسات المقارنة المنظمة في العلاج الوحيد، كان حدوث نقص سكر في الدم غير شائع.

ذكرت الآثار السلبية في المرضى الذين تلقوا **جليبتال** في دراسات مزدوجة التعمية كعلاج وحيد و علاج مضاف كما هو مدرج أدناه حسب الجهاز وتواتر حدوثها المطلق. يتم تعريف التواترات على النحو التالي:

شائعة جدا (≥١ / ١٠)، شائعة (≥١ / ١٠٠ إلى <١/١٠)، غير شائعة (≥١ / ١٠٠٠ إلى <١/١٠٠)، نادرة (≥١ / ١٠٠٠٠إلى <١/١٠٠٠)، نادرة جدا (<١/١٠٠٠٠)، غير معروفة (لا يمكن تقديرها من البيانات المتاحة). داخل كل مجموعة، يتم ترتيب الآثار السلبية تنازليا حسب الخطورة.

الانتانات والعدوى: نادرة جدا: التهابات الجهاز التنفسي العلوي، التهاب البلعوم الأنفي.

اضطرابات الجهاز العصبي: شائعة: دوخة، رعاش. غير شائعة: الصداع، والتعب.

اضطرابات الأوعية الدموية: شائعة: وذمة محيطية (شائعة عند تزامن استعمال **جليبتال** مع ثيازوليدينديون).

اضطرابات الجهاز الهضمي: شائعة: الغثيان. غير شائعة: الإمساك.

اضطرابات الكبد: نادرة: ارتفاع مستويات الترانس أميناز.

الاضطرابات العضلية الهيكلية: غير شائعة: ألم مفصلي.

اضطرابات الاستقلاب: شائعة: نقص سكر الدم (شائعة عند تزامن استعماله مع الميتفورمين أو السلفونيل يوريا)، زيادة الوزن (شائعة عند تزامن استعمال **جليبتال** مع ثيازوليدينديون).

اضطرابات عامة: شائعة: الوهن.

تجربة ما بعد التسويق: تم الإبلاغ عن الاثار الجانبية الإضافية التالية خلال فترة ما بعد التسويق: حالات نادرة من التهاب الكبد التي تعود بعد التوقف عن **جليبتال**.

تواتر غير معروف: الشرى، التهاب البنكرياس، والاندفاعات الفقاعية، قشور موضعية أو ظهور تقرحات في الجلد.

تزامن استعمال فيلداجليبتين مع الأنسولين (مع / دون الميتفورمين)

كانت نسبة حدوث نقص سكر الدم في الدراسات السريرية المسيطر عليها والتي أجريت بشكل مماثل في مجموعتين (١٤٪ من المرضى على فيلداجليبتين مقابل ١٦,٤٪ من المرضى الذين تناولوا أقراصا كاذبة). حدث نقص سكر الدم الحاد في مريضين على فيلداجليبتين مقابل ٦ اشخاص على الدواء الكاذب. كان التأثير الكلي على متوسط الوزن صغير في المجموعتين (+٠,٦ كغ على فيلداجليبتين مقابل ± ٠ كغ على الدواء الكاذب).

وقعت الآثار السلبية التالية في هذه الدراسات:

اضطرابات الاستقلاب والتغذية: شائعة: انخفاض مستوى السكر في الدم.

اضطرابات الجهاز العصبي: شائعة: الصداع والقشعريرة.

اضطرابات الجهاز الهضمي: شائعة: الغثيان، مرض الارتداد المعدي المريئي. غير شائعة: الإسهال، وانتفاخ البطن.

كانت ايقاف العلاج بسبب هذه الآثار السلبية نادرة عموما.

تزامن استعمال فيلداجليبتين مع الميتفورمين والسلفونيل يوريا

كان نقص سكر الدم شائع في المجموعتين (٥,١٪ للفيلداجليبتين + ميتفورمين + جليميبيرايد مقابل ١,٩٪ لأقراص الدواء الكاذب + ميتفورمين + جليميبيرايد). وذكرت تقارير أن الحدث الخافض للسكر شديد في مجموعة فيلداجليبتين. في نهاية الدراسة، كان التأثير على متوسط وزن جسم صغير (+٠,٦ كغ في مجموعة فيلداجليبتين و ٠,١ كغ في المجموعة الثانية).

الآثار السلبية في المرضى الذين تلقوا **جليبتال** ٥٠ ملغم مرتين يوميا بالتزامن مع الميتفورمين والسلفونيل يوريا (العدد = ١٥٧):

اضطرابات الاستقلاب والتغذية: شائعة: نقص سكر الدم.

اضطرابات الجهاز العصبي: شائعة: دوخة، ورعاش.

امراض جلدية: شائعة: فرط التعرق.

اضطرابات عامة: شائعة: الوهن.

الإفراط في الجرعة:

ان حدوث الوذمة وألم العضلات كانت محدد بالجرعة في التجارب السريرية. في جرعة ٦٠٠ ملغم، شهد مريض واحد وذمة في اليدين والقدمين، وزيادة مفرطة في مستويات الكرياتين فسفوكيناز (CPK)، يرافقه مستويات مرتفعة من الألانين اسبارتاتيت (AST)، بروتين ج التفاعلي والميوجلوبين. ثلاث مرضى إضافين في هذه المجموعة حدث وذمة في كلا القدمين، يرافقه مذل في حالتين. جميع الأعراض والشذوذ المخبرية تحل بعد وقف الدواء.

في حال الجرعة الزائدة، يجب وقف استعمال **جليبتال**، يجب اعطاء المريض علاج الأعراض والعلاج الداعم.

لا يتم التخلص من **جليبتال** بواسطة الديلزة. ومع ذلك، يمكن إزالة المستقلب الرئيسي للتحلل المائي من خلال غسيل الكلى.

الخصائص الدوائية:

جليبتال (فيلداجليبتين) هو مثبط للانزيم داي ببتيديل-ببتيداز-٤ (DPP-4).

اعطاء فيلداجليبتين يثبط نشاط DPP-4 ، مما يؤدي إلى زيادة مستويات هرمونات انكريتين GLP-1 (مثل ببتيد الجلوكاجون ١) وGIP (ببتيد معتمد على الجلوكوز يشبه الانسولين) في الصوم و بعد الأكل. من خلال زيادة المستويات الذاتية لهرمونات انكريتين هذه، يعزز فيلداجليبتين من حساسية خلايا بيتا إلى جلوكوز، مما يؤدي إلى تحسن إفراز الأنسولين الذي يعتمد على الجلوكوز. مع العلاج باستعمال ٥٠-١٠٠ ملغم يوميا من فيلداجليبتين في المرضى الذين يعانون من مرض السكري النوع ٢ ظهر علامات تحسن كبير في وظيفة خلايا بيتا، بما في ذلك تقييم التوازن النموذجي β، نسبة الأنسولين الاولي إلى الانسولين وتدابير استجابة خلايا بيتا من اختبار تسامح الطعام. في الاشخاص غير المصابين بالسكري، لا يحفز فيلداجليبتين من إفراز الأنسولين أو خفض مستويات الجلوكوز.

عن طريق زيادة المستويات الذاتية من GLP-1، يعزز فيلداجليبتين من حساسية خلايا ألفا إلى الجلوكوز، مما يؤدي إلى مزيد من إفراز الجلوكاجون المناسب للجلوكوز.

ان الزيادة المعززة في نسبة الأنسولين / الجلوكاجون خلال حالة فرط سكر الدم نتيجة لزيادة مستويات هرمون انكريتين يؤدي إلى انخفاض في إنتاج السكر في الكبد خلال الصيام وبعد الأكل، مما يؤدي إلى انخفاض نسبة السكر في الدم.

الحركية الدوائية

الحركية الخطية: يمتص فيلداجليبتين بسرعة مع توافر حيوي فموي مقداره ٨٥٪.

الامتصاص: يمتص فيلداجليبتين بسرعة مع تراكيز الذروة في البلازما التي تم التوصل إليها بعد حوالي ساعة. تناول الطعام ليس له أثر على الامتصاص. الغذاء لا يغير من التعرض الإجمالي (AUC).

التوزيع: ارتباط فيلداجليبتين ببروتين البلازما منخفض (٩,٣٪)، وتوزع فيلداجليبتين بالتساوي بين البلازما وخلايا الدم الحمراء. متوسط حجم توزيع فيلداجليبتين في حالة الاستقرار بعد الحقن الوريدي (VSS) هو ٧١ لترا.

الاستقلاب: يتم استقلاب فيلداجليبتين إلى حد كبير (٦٩٪ من الجرعة)، جزئيا بواسطة DPP-4. المستقلب الرئيسي، LAY151 (٥٧٪ من الجرعة)، الذي يتكون من التحلل، هو غير نشط. هناك أيضا منتج أميد مائي (٤٪ من الجرعة). لا يتم استقلاب فيلداجليبتين بواسطةانزيمات سيتوكروم P450.

الطرح: يفرز ٨٥٪ من الجرعة في البول ويتم استرداد ١٥٪ من الجرعة في البراز. فيلداجليبتين غير المتغير ٢٣٪ من الجرعة. عمر النصف للطرح ما يقارب ٣ ساعات.

الحركية الدوائية في فئات خاصة من المرضى

قد لوحظ عدم وجود فروق في الحركية الدوائية للفيلداجليبتين بين الرجال والنساء.

المرضى المسنين: ارتفعت تركيزات البلازما في المرضى الذين يبلغون من العمر أكثر من ٧٠ عاما. ومع ذلك، فإن التغيير في التعرض لفيلداجليبتين غير ذي صلة سريريا.

الأطفال: لم تدرس الحركية الدوائية.

ظروف التخزين:

لا تحفظ الدواء في درجة حرارة أعلى من ٣٠°م.

I-Gleptal-GPL-LM0-R2/AE ١١/ ٢٠١٧

2239
2239
Dimensions: 15 x 24 cm   Pantone 646 C