

Glynuvia Plus XR

COMPOSITION:

GLYNUVIA PLUS XR 50/500: Each film coated tablet contains Sitagliptin 50 mg as Sitagliptin phosphate monohydrate immediate release and Metformine Hydrochloride 500 mg extended-release. Excipients used: Povidone, Hypromellose, Colloidal silicon dioxide, Sodium stearyl fumarate, Propyl gallate, Polyethylene glycol, Kaolin, Microcrystalline cellulose, White Opadry.

GLYNUVIA PLUS XR 50/1000: Each film coated tablet contains Sitagliptin 50 mg as Sitagliptin phosphate monohydrate immediate release and Metformine Hydrochloride 1000 mg extended-release. Excipients used: Povidone, Hypromellose, Colloidal silicon dioxide, Sodium stearyl fumarate, Propyl gallate, Polyethylene glycol, Kaolin, Green Opadry.

GLYNUVIA PLUS XR 100/1000: Each film coated tablet contains Sitagliptin 100 mg as Sitagliptin phosphate monohydrate immediate release and Metformine Hydrochloride 1000 mg extended-release. Excipients used: Povidone, Hypromellose, Colloidal silicon dioxide, Sodium stearyl fumarate, Propyl gallate, Polyethylene glycol, Kaolin, Blue Opadry.

PROPERTIES:

GLYNUVIA PLUS XR tablets combine two antidiabetic medications with complementary.

Mechanisms of action to improve glycemic control in adults patients with type 2 diabetes:

sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor, and metformin hydrochloride extended-release, a member of the biguanide class.

Sitagliptin: Sitagliptin is a DPP-4 inhibitor, which exerts its actions in patients with type 2 diabetes by slowing the inactivation of incretin hormones. Concentrations of the active intact hormones are increased by Sitagliptin, thereby increasing and prolonging the action of these hormones. By increasing and prolonging active incretin levels, Sitagliptin increases insulin release and decreases glucagon levels in the circulation in a glucose-dependent manner.

Metformin hydrochloride: Metformin is a biguanide that improves glycemic control in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Metformin does not produce hypoglycemia in either patients with type 2 diabetes or healthy subjects except in certain circumstances and does not cause hyperinsulinemia.

PHARMACOKINETICS:

The median T_{max} value for sitagliptin and metformin at steady state is approximately 3 and 8 hours postdose, respectively. The median T_{max} value for sitagliptin and metformin after administration of a single tablet is 3 and 3.5 hours postdose, respectively.

- Absorption:** Sitagliptin: The absolute bioavailability of sitagliptin is approximately 87%. Co-administration of a high-fat meal with sitagliptin had no effect on the pharmacokinetics of sitagliptin.
- Distribution:** Sitagliptin: The mean volume of distribution at steady state following a single 100 mg intravenous dose of sitagliptin to healthy subjects is approximately 198 liters. The fraction of sitagliptin reversibly bound to plasma proteins is low (38%). Metformin hydrochloride: generally the apparent volume of distribution of metformin following single oral doses of immediate-release metformin hydrochloride tablets 850 mg averaged 654 ± 358 L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins.
- Metabolism:** Sitagliptin: Approximately 79% of sitagliptin is excreted unchanged in the urine. Metformin hydrochloride: Studies demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism or biliary excretion.
- Excretion:** Sitagliptin: The apparent terminal T_{1/2} following a 100 mg oral dose of sitagliptin was approximately 12.4 hours and renal clearance was approximately 350 mL/min. Elimination of sitagliptin occurs primarily via renal excretion and involves active tubular secretion. Metformin hydrochloride: Tubular secretion is the major route of metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours.

INDICATIONS:

GLYNUVIA PLUS XR is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin extended-release is appropriate.

Important Limitations of Use

GLYNUVIA PLUS XR should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

CONTRAINDICATIONS:

GLYNUVIA PLUS XR is contraindicated in patients with:

- Renal impairment (e.g., serum creatinine levels greater than or equal to 1.5 mg/dL for men, greater than or equal to 1.4 mg/dL for women or abnormal creatinine clearance), which may also result from conditions such as cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, and septicemia.
- Hypersensitivity to metformin hydrochloride.
- Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin.
- History of a serious hypersensitivity reaction to GLYNUVIA PLUS XR or sitagliptin, such as anaphylaxis or angioedema.

SIDE EFFECTS:

- The most common adverse reactions reported:** Gastrointestinal adverse reactions (diarrhea, abdominal pain, nausea and vomiting), upper respiratory tract infection, headache, peripheral edema, hypoglycemia, nasopharyngitis.
- Laboratory Tests:** small increase in white blood cell count, decrease to subnormal levels of previously normal serum Vitamin B12 levels.

WARNING AND PRECAUTIONS:

- LACTIC ACIDOSIS:** Lactic acidosis is a rare, but serious complication that can occur due to metformin accumulation. The risk increases with conditions such as sepsis, dehydration, excess alcohol intake, hepatic impairment, renal impairment, and acute congestive heart failure. The onset is often subtle, accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence, and nonspecific abdominal distress. Laboratory abnormalities include low pH, increased anion gap and elevated blood lactate. If acidosis is suspected, GLYNUVIA PLUS XR should be discontinued and the patient hospitalized immediately.
- Pancreatitis:** After initiation of GLYNUVIA PLUS XR, patients should be observed carefully for signs and symptoms of pancreatitis. If pancreatitis is suspected, GLYNUVIA PLUS XR should promptly be discontinued and appropriate management should be initiated. Because there have been postmarketing reports of pancreatitis.
- Impaired Hepatic Function:** Since impaired hepatic function has been associated with some cases of lactic acidosis, GLYNUVIA PLUS XR should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.
- Assessment of Renal Function:** Before initiation of GLYNUVIA PLUS XR and at least annually thereafter, renal function should be assessed. In patients in whom development of renal dysfunction is anticipated (e.g., elderly), renal function should be assessed more frequently and GLYNUVIA PLUS XR discontinued if evidence of renal impairment is present.
- Vitamin B12 Levels:** A decrease to subnormal levels of previously normal serum Vitamin B12 levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients.
- Alcohol Intake:** warning against excessive alcohol intake while receiving GLYNUVIA PLUS XR.
- Surgical Procedures:** Use of GLYNUVIA PLUS XR should be temporarily suspended for any surgical procedure except minor procedures not associated with restricted intake of food and fluids) and should not be restarted until the patient's oral intake has resumed and renal function has been evaluated as normal.
- Change in Clinical Status of Patients with Previously Controlled Type 2 Diabetes:** A patient with type 2 diabetes previously well controlled on GLYNUVIA PLUS XR who develops laboratory abnormalities or clinical illness should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis.
- Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia:** Patients receiving an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may require a lower dose of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia.
- Hypoglycemia:** Hypoglycemia could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with other glucose-lowering agents (such as sulfonylureas and insulin) or ethanol.
- Elderly, debilitated, or malnourished patients and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication** are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking β-adrenergic blocking drugs.
- Concomitant Medications Affecting Renal Function or Metformin Disposition:** Concomitant medication (that may affect renal function or result in significant hemodynamic change or may interfere with the disposition of metformin, such as cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion) should be used with caution.
- Radiologic Studies with Intravascular Iodinated Contrast Materials:** In patients in whom any such study is planned, GLYNUVIA PLUS XR should be temporarily discontinued at the time of or prior to the procedure, and withheld for 48 hours subsequent to the procedure and reinstated only after renal function has been reevaluated and found to be normal.
- Hypoxic States:** Cardiovascular collapse (shock) from whatever cause, acute congestive heart failure, acute myocardial infarction and other conditions characterized by hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur in patients on GLYNUVIA PLUS XR therapy, the drug should be promptly discontinued.
- Loss of Control of Blood Glucose:** When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of glycemic control may occur. At such times, it may be necessary to withhold GLYNUVIA PLUS XR and temporarily administer insulin. GLYNUVIA PLUS XR may be reinstated after the acute episode is resolved.
- Hypersensitivity Reactions:** Use caution in a patient with a history of angioedema to another dipeptidyl peptidase-4 because it is unknown whether such patients will be predisposed to angioedema with GLYNUVIA PLUS XR.
- Pregnancy: Pregnancy Category B:** There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with GLYNUVIA PLUS XR or its individual components; therefore, the safety of GLYNUVIA PLUS XR in pregnant women is not known. GLYNUVIA PLUS XR should be used during pregnancy only if clearly needed.
- Nursing Mothers:** It is not known whether sitagliptin or metformin are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when GLYNUVIA PLUS XR is administered to a nursing woman.
- Pediatric Use:** Safety and effectiveness of GLYNUVIA PLUS XR in pediatric patients under 18 years of age have not been established.
- Geriatric Use:** GLYNUVIA PLUS XR should be used with caution as age increases. Care should be taken in dose selection and should be based on careful and regular monitoring of renal function.

DRUG INTERACTIONS:

- Carbonic Anhydrase Inhibitors** (e.g., Topiramate, zonisamide, acetazolamide or dichlorophenamide): Concomitant use of these drugs may induce metabolic acidosis. Use these drugs with caution in patients treated with GLYNUVIA PLUS XR, as the risk of lactic acidosis may increase.
- Cationic Drugs** (e.g., amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, or vancomycin): Careful patient monitoring and dose adjustment of GLYNUVIA PLUS XR and/or the interfering drug is recommended in patients who are taking cationic medications that are excreted via the proximal renal tubular secretory system.
- The Use of Metformin with Other Drugs:** Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving GLYNUVIA PLUS XR the patient should be closely observed to maintain adequate glycemic control.

DOSAGE & ADMINISTRATION:

- The maximum recommended daily dose of 100 mg sitagliptin and 2000 mg metformin.
- In patients not currently treated with metformin, the recommended total daily starting dose of GLYNUVIA PLUS XR is 100 mg sitagliptin and 1000 mg metformin hydrochloride (HCl) extended-release.
- In patients already treated with metformin, the recommended total daily starting dose of GLYNUVIA PLUS XR is 100 mg sitagliptin and the previously prescribed dose of metformin.
- For patients taking metformin immediate-release 850 mg twice daily or 1000 mg twice daily, the recommended starting dose of GLYNUVIA PLUS XR is two 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride extended-release tablets taken together once daily.
- Maintain the same total daily dose of sitagliptin and metformin when changing between (sitagliptin and metformin HCl immediate-release) and (sitagliptin and metformin HCl extended-release).
- GLYNUVIA PLUS XR should be administered with food to reduce the gastrointestinal side effects associated with the metformin component.
- GLYNUVIA PLUS XR should be given once daily with a meal preferably in the evening. GLYNUVIA PLUS XR should be swallowed whole. The tablets must not be split, crushed, or chewed before swallowing.
- The 100 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride extended-release tablet should be taken as a single tablet once daily. Patients using two GLYNUVIA PLUS XR tablets (such as two 50 mg sitagliptin/500 mg metformin hydrochloride extended-release tablets or two 50 mg sitagliptin/1000 mg metformin hydrochloride extended-release tablets) should take the two tablets together once daily.

OVERDOSAGE & TREATMENT:

Sitagliptin: There is no experience with doses above 800 mg in humans clinical trials. In the event of an overdose, it is reasonable to employ the usual supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring (including obtaining an electrocardiogram), and institute supportive therapy as indicated by the patient's clinical status. Prolonged hemodialysis may be considered if clinically appropriate.

Metformin hydrochloride: Overdose of metformin hydrochloride has occurred, including ingestion of amounts greater than 50 grams. Lactic acidosis has been reported in approximately 32% of metformin overdose cases. Hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patients in whom metformin overdose is suspected.

STORAGE CONDITIONS:

Store at temperature (15° - 30°C), away from light and moisture.

PACKAGE:

14 or 28 film coated extended-release tablets filled in a plastic bottle in a carton package.

Le 354



Rev. No: 11707

| THIS IS A MEDICAMENT | |
|----------------------|---|
| - | The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction 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 THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN

Council of Arab Health Ministers Arab Pharmacists Association

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

غلينوفيا بلس XR

التركيب:

غلينوفيا بلس XR ٥٠٠ / ٥٠٠: كل مضغوة مليسة بالفيلم تحوي سيتاغليبتين ٥٠ ملغ بشكل سيتاغليبتين فوسفات مونوهيدرات فوري التحرر و ميتفورمين هيدروكلورايد ٥٠٠ ملغ مديد التحرر. السواغات المستخدمة: بوفيدون، هيبروميلوز، ثنائي أوكسيد السيليكون الغرويدي، صوديوم ستيريل فومارات، برويل غالات، بولي إيثيلين غليكول، كاؤولين، ميكروكريستالين سلولوز، أوبادراي أزرُق.

غلينوفيا بلس XR ١٠٠٠/٥٠ ١٠٠٠: كل مضغوة مليسة بالفيلم تحوي سيتاغليبتين ٥٠ ملغ بشكل سيتاغليبتين فوسفات مونوهيدرات فوري التحرر و ميتفورمين هيدروكلورايد ١٠٠٠ ملغ مديد التحرر. السواغات المستخدمة: بوفيدون، هيبروميلوز، ثنائي أوكسيد السيليكون الغرويدي، صوديوم ستيريل فومارات، برويل غالات، بولي إيثيلين غليكول، كاؤولين، أوبادراي أخضر.

غلينوفيا بلس XR ١٠٠٠/١٠٠٠: كل مضغوة مليسة بالفيلم تحوي سيتاغليبتين ١٠٠ ملغ بشكل سيتاغليبتين فوسفات مونوهيدرات فوري التحرر و ميتفورمين هيدروكلورايد ١٠٠٠ ملغ مديد التحرر. السواغات المستخدمة: بوفيدون، هيبروميلوز، ثنائي أوكسيد السيليكون الغرويدي، صوديوم ستيريل فومارات، برويل غالات، بولي إيثيلين غليكول، كاؤولين، ، أوبادراي أزرُق.

خواص المستحضر:

يجمع غلينوفيا بلس XR، بين دوائين خافضين لسكر الدم يملcan بأليات تأثيرمتكاملة تهدف إلى تحسين ضبط سكر الدم عند البالغين المصابين بآداء السكري من النمط ٢، هما: سيتاغليبتين، ميثبط دي بيبتيديل بيبتيدياز 4–(DPP4) ، وميتفورمين هيدروكلورايد مديد التأثير. عنصر من زمرة البيغوانيدات. سيتاغليبتين: ميثبط 4-DPP، يقوم عند المصابين بالداء السكري من النمط 2 بإبطاء تعطل هرمونات الإنكريتين و بالتالي زيادة تراكيز الهرمونات السليمة الغلماة، مما يؤدي إلى زيادة وإطالة تأثيرها، زيادة تحرر الأنسولين وإتصاص سويات الغلوكاكون في الدوران بنمط معتمد على الغلوكوز.
ميتفورمين هيدروكلورايد: يوفنايد، يحسن ضبط السكر عند مرضى الداء السكري من النمط 2، خافضا غلوكوز البلاسما القاعدي و التالي للطعام. ينقص الميتفورمين كلا من إنتاج الغلوكوز الكبدي وامتصاص الغلوكوز المعوي كما يحسن حساسية الأنسولين من خلال زيادة قبط واستعمال الغلوكوز المحيط. لا يسبب اليتفورمين انخفاض سكر الدم عند المصابين بالداء السكري من النمط 2 أو عند الأشخاص الأصحاء (إلا في حالات خاصة) ولا يسبب فرط أنسولين الدم.

الحركية الدوائية:

يبلغ زمن التركيز الأعظمي للسيتاغليبتين و الميتفورمين في طور الثبات حوالي ٢ و ٨ ساعات بعد الجرعة على التوالي. يبلغ زمن التركيز الأعظمي الوسطي للسيتاغليبتينو الميتفورمين بعد إعطاء مضغوةواحدة حوالي٣و ٢,٥ ساعة بعد الجرعة، على التوالي.

- الامتصاص:**سيتاغليبتين: يبلغ التوافر الحيوي المطلق للسيتاغليبتين ٨٧ % . لا يؤثر تناول السيتاغليبتين مع الوجبات الدسمة على حركيته الدوائية.
- التوزع:** سيتاغليبتين: يبلغ حجم التوزع الأساسي في طور الثبات التالي لجرعة وريدية مفردة من السيتاغليبتين قدرها ١٠٠ ملغ عند الأشخاص الأصحاء حوالي ١٩٨ ليتر. يرتبط جزء من السيتاغليبتين بشكل عكوس مع بروتين البلاسما بشكل منخفض (٢٨٪). ميتفورمين هيدروكلورايد: يبلغ بشكل عام حجم التوزع الظاهري للميتفورمين ٢٥٤ ± ٢٥٨ ليتر وذلك بعد تناول جرعة فموية مفردة من مضغوظات الميتفورمين هيدروكلورايد فوري التحرر ٨٥٠ ملغ . يرتبط الميتفورمين ببروتين البلاسما بشكل مهمل.
- الإستقلاب:**سيتاغليبتين: يطرح حوالي ٧٩٪ من السيتاغليبتين بشكل غير متبدل في البول. ميتفورمين هيدروكلورايد: أوضحت الدراسات أن الميتفورمين يطرح بشكل غير متبدل في البول ولا يخضع للإستقلاب الكبدوي أو الإفراز الصفراوي.
- الإطراح:** سيتاغليبتين: يبلغ العمر النصفى التالي لتناول جرعة فموية قدرها ١٠٠ملغ من السيتاغليبتين حوالي ١٢,٤ ساعات وتبلغ التنصية الكلوية حوالي ٢٥٠ مل/دقيقة. يظهر إطراح السيتاغليبتين بالطريق الكلوي. ميتفورمين هيدروكلورايد: يطرح حوالي ٩٠٪ من الدواء الممتص بالطريق الكلوي ضمن ال ٢٤ ساعة الأولى . يبلغ العمر النصفى للإطراح في البلاسما حوالي ٦,٢ ساعة و العمر النصفى للإطراح في الدم حوالي ١٧,٦ ساعة.

الاستقطابات:

يستطب غلينوفيا بلس XR، كمساعد مع الحماية و التمارين الرياضية لتحسين ضبط سكر الدم عند البالغين المصابين بالداء السكري من النمط ٢ وذلك عندما تكون المعالجة بالسيتاغليبتين و الميتفورمين مديد التأثير معاً مناسبة.

قيود الاستخدام:

يجب عدم استخدام غلينوفيا بلس XRعند المصابين بالداء السكري من النمط ١ أو لمعالجة الحماض الكيتوني السكري.

مضادات الاستقطاب:

يعتبر غلينوفيا بلس XR مضاد استقطاب لدى المرضى الذين لديهم :

- اعتلال كلوي (معرف بقيم كرياتينين الحصل ≤ ١,٥ مل/دغ عند الرجال، ≤ ١,٤ مل/دسل عند النساء أو بشذوذ قيم تصفية الكرياتينين)، و الذي قد ينتج عن بعض الحالات مثل وهط قلبي وعائي (صدمة)، احتشاء العضلة القلبية الحاد، إلتنان دموي.
- فرط تحسس للميتفورمين هيدروكلورايد .
- حماض استقلابي حاد أو مزمن، متضمناً حماض كيتوني سكري. يجب أن يعالج الحماض الكيتوني السكري بالأنسولين.
- قصة مرضية سابقة بتفاعلات فرط تحسس خطير تجاه غلينوفيا بلس XRأو السيتاغليبتين، مثل تأق أو وذمة وعائية.

التأثيرات الجانبية:

تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر تكراراً: تأثيرات جانبية معدية معوية (إسهال، ألم بطني، غثياء وإقياء)، إلتنان السبيل التنفسي العلوي، صداع، وذمة محيطية، هبوط سكر الدم، التهاب البلعوم الأنفي.

- الفحوص المخبرية: زيادة طفيلة في تعداد كريات الدم البيضاء، تناقص سويات فيتامين ب ١٢ المصلية و التي كانت طبيعية مسبقاً إلى تحت القيم الطبيعية.

التحذيرات والاحتياطات:

- الحماض اللبني:** الحماض اللبني نادر ولكن يمكن أن يحدث بسبب تراكم الميتفورمين .يزداد الخطر بوجود بعض الحالات مثل إلتنان الدم، التجفاف، تناول الكحول الزائد، التصور الكبدي، الاعتلال الكلوي وفشل القلب الاحتقاني الحاد. يحدث الحماض اللبني في أغلب الأحيان بشكل خفي مترافقاً فقط مع أعراض غير نوعية مثل الوهن، الألم العضلي، ضيق التنفس، النعاس، اضطرابات هضمية غير نوعية. تتضمن الشذوات المخبرية: انخفاض درجة الحموضة، زيادة التفرغ الأيونية، و ارتفاع لإكتات الدم. عند الشك بوجود الحماض يجب إيقاف غلينوفيا بلس XR ونقل المريض إلى المشفى فوراً.
- التهاب البنكرياس:** يجب مراقبة المرضى بحذر لظهور علامات وأعراض التهاب البنكرياس بعد البدء باستخدام غلينوفيا بلس XR نظراً لوجود تقارير عن التهاب بنكرياس بعد التسويق، يجب إيقاف غلينوفيا بلس XR فوراً عند الشك بوجود التهاب بنكرياس و البدء باتخاذ التدابير المناسبة.
- اعتلال الوظيفة الكبدية:** قد يتراقف اعتلال الوظيفة الكبدية مع بعض حالات الحماض اللبني. عموماً يجب تجنب غلينوفيا بلس XR عند المرضى الذين لديهم دليل مخبري أو سريري على وجود مرض كبدي.
- تقييم الوظيفة الكلوية:** يجب تقييم الوظيفة الكلوية قبل البدء باستخدام غلينوفيا بلس XR و بعد ذلك سنوياً على الأقل. يجب تقييم الوظيفة الكلوية بتكرار أكبر عند المرضى المتوقع حدوث تقدم في خلل وظيفتهم الكلوية (مثل المسنين)، و إيقاف غلينوفيا بلس XR عند وجود دليل على اعتلال كلوي.
- مستويات فيتامين ب ١٢ :** لوحظ وجود انخفاض مستويات فيتامين ب B12 في المصل دون الطبيعي و دون ظهور أعراض سريرية. عند حوالي ٧٪ من المرضى.

تناول الكحول: يجب الانتباه لتناول الكحول المفرط أثناء أخذ غلينوفيا بلس XR.

- العمليات الجراحية:** يجب إيقاف استخدام غلينوفيا قبل البدء بعملية جراحية (ما عدا العمليات الصغيرة غير المقيدة بعدم تناول الطعام و السوائل) ويجب ألا يعاد البدء باستخدامه حتى يستأنف المريض تناول الطعام فموياً و يكون تقييم الوظيفة الكلوية طبيعياً.
- التغير في الحالة السريرية عند مرضى الداء السكري من النمط ٢ المضبوط مسبقاً:** ينبغي تقييم حالة مرضى الداء السكري من النمط ٢ و المعالج بغلينوفيا بلس XR عند ظهور شذوات مخبرية أو أمراض سريرية بهدف الحصول على أدلة عن وجود الحماض الكيتوني أو الحماض اللبني.

الاستخدام المتزامن مع الأدوية الخافضة لسكر الدم: قد يتخلل ذلك تخفيض جرعة الأدوية التي تزيد إفراز الأنسولين (مثل سلفونيل يوريا) أو الأنسولين بهدف تقليل خطر هبوط سكر الدم عند المرضى المستخدمين لهذه الأدوية.

هبوط سكر الدم: يمكن أن يحدث هبوط في سكر الدم عند نقصان المدخول الحراري ، عندما لا تعوض التمارين المجهدة بتمتاع من السرعات الحرارية، أو أثناء الاستخدام المتراق مع عوامل أخرى خافضة لسكر (مثل سلفونيل يوريا أو الأنسولين) أو الإيتانول.

يعتبر السنون، المصابون بالوهن، ذوو التغذية السئية، المصابون بالقصور الكظري أو النخامي أو التسممون أو المتسممون بالالكحول، أكثر عرضة لتأثيرات هبوط سكر الدم. يمكن أن يكون من الصعب تمييز هبوط سكر الدم عند المسنين، و المستخدمين لحاصرات بيتا الأدرينالية.

الاستخدام المتزامن مع الأدوية المؤثرة على وظيفة الكلية أو على إزاحة الميتفورمين : نتج تغييراً ديناميكياً دموياً مهماً أو يمكن أن يتداخل مع إزاحة الميتفورمين مثل الأدوية الكانثوية التي تطلع بالفراز الأنبوبي الكلوي، يجب أن يكون الاستخدام بحذر.

الدراسات المتشعبة بما فيها الفحوص المستخدمة للمواد التباينية البولية داخل الوريد : عند المرضى الذين يخضعون لإجراء أي من هذه الدراسات يجب إيقاف غلينوفيا بلس XR بشكل مؤقت قبل أو عند الخضوع لمثل هذه الإجراءات لمدة ٤٨ ساعة.

نقص الأكسجة: قد تتراقف حالات نقص الأكسجة (الوهط القلبي الوعائي ، فشل القلب الاحتقاني، احتشاء العضلة القلبية الحاد و غيرها من الحالات التي تتصف بنقصان أكسجة الدم) مع الحماض اللبني وقد تؤدي الى ارتفاع أزوت الدم لذلك يجب إيقاف غلينوفيا بلس XR بشكل مباشر عند ظهور مثل هذه الحوادث.

فقد ضبط غلوكوز الدم: قد يحدث فقدان مؤقت لضبط غلوكوز الدم عندما يتعرض المريض المستمر على نظام لمعالجة السكري الى حالات الشدة مثل الحمى الرضع، العدوى، أو الجراحة لذلك من الضروري إيقاف غلينوفيا بلس XR وإعطاء الأنسولين بشكل مؤقت، يمكن إعادة استخدام غلينوفيا بلس XR بعد زوال الالحادة.

تفاعلات فرط التحسس: يستخدم بحذر عند المرضى الذين لديهم إصابة سابقة بوذمة وعائية عائد لمثبط دي بيبتيديل بيبتيدياز – ٤ آخر لأنه من غير المعروف فيما إذا كان مثل هؤلاء المرضى سيكونون معرضين لوذمة وعائية بسبب غلينوفيا بلس XR.

الحمل: الحمل من الفئة B: لا يوجد دراسات كافية و مضبوطة بشكل جيد عند النساء الحوامل للغلينوفيا بلس XR أو لإحدى مكوناته، لذلك لم يعرف أمان غلينوفيا بلس XR عند النساء الحوامل. يجب استخدام هذا الدواء أثناء الحمل فقط إذا كانت الحاجة ضرورية اليه.

المرضعات: من غير المعروف فيما إذا كان سيتاغليبتين و ميتفورمين يطرح في حليب الأم، بما أن معظم الأدوية تطرح في حليب الأم، يجب استعمال هذا الدواء بحذر عند الأمهات المرضعات.

الاستخدام عند الأطفال: لم يثبت أمان وفعالية غلينوفيا بلس XRعند المرضى الأطفال تحت سن ١٨ سنة.

الاستخدام عند المسنين: يجب استخدام غلينوفيا بلس XR بحذر مع تقدم العمر، يجب أخذ الحذر عند اختيار الجرعة التي يجب أن تكون مبنية على مراقبة وظيفة الكلية بشكل دقيق ومنتظم.

التداخلات الدوائية:

منجعات كاربونيك أنهيدراز (مثل، توبرامات، زونيساميد، أسيتازولاميد، أو ديكلوروفيناميد): يحرض الاستخدام المراقف لمثل هذه الأدوية على حدوث حماض استقلابي. لذلك تستخدم هذه الأدوية بحذر.

الأدوية الكانثوية (مثل الأمالوري، الميجوكسين، الموهفين، بروكانئين أميد، كينيدين، كينين، رايتبيدين، تريامتيرين، تري ميتوبريم، أو فاكثومايسين): الأدوية مرافقة المريض بحذر وضبط جرعة غلينوفيا بلس XR و/أو الأدوية الأخرى عند المستخدمين أدوية كانثوية تطرح بواسطة النظام الإفرازي للأنبوب الكلوي القريب.

استخدام الميتفورمين مع الأدوية الأخرى : تميل بعض الأدوية إلى إحداث ارتفاع في قيم سكر الدم و بالتالي فقدان الضبط الغلوكوزي. تتضمن هذه الأدوية التيازيدات و المدرات الأخرى، السيترويديات المثرية، فينوتيازينات، المسنحدرات الدرقية، الإستروجينات، منافع الحمل الفموية، فينيتوئين، حمض النيكوتينيك، المشابهات البودية، الأدوية الحاصرة لقنوات الكالسيوم و الإيزونيازيد. يجب مراقبة المريض بشدة عند إعطاء هذه الأدوية مع غلينوفيا بلس XR، بهدف المحافظة على ضبط كإف لسكر الدم.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

تبلغ الجرعة اليومية العظمى المنصوح بها ١٠٠ ملغ سيتاغليبتين و ٢٠٠٠ ملغ ميتفورمين.

تبلغ الجرعة البدئية اليومية الكلية المنصوح بها من غلينوفيا بلس XR عند غير المعالجين حالياً بالميتفورمين: ١٠٠ ملغ سيتاغليبتين و ١٠٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلورايد مديد التأثير.

تبلغ الجرعة البدئية اليومية الكلية المنصوح بها من غلينوفيا بلس XRعند المعالجين سابقاً بالميتفورمين: ١٠٠ ملغ سيتاغليبتين ونفس الجرعة الموصوفة مسبقاً من الميتفورمين.

تبلغ الجرعة البدئية المنصوح بها من غلينوفيا بلس XR عند المعالجين بالميتفورمين فوري التحرر ٨٥٠ ملغ مرتين يومياً أو ١٠٠٠ ملغ مرتين يومياً: مضغوظتين ٥٠ ملغ سيتاغليبتين / ١٠٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلورايد مديد التأثير تؤخذان معاً مرة واحدة يوميًا.

يجب الحفاظ على نفس الجرعة اليومية الكلية عند التبديل من (سيتاغليبتين و ميتفورمين هيدروكلورايد مباشر التحرر) و (سيتاغليبتين و ميتفورمين هيدروكلورايد مديد التحرر).

يجب تناول غلينوفيا بلس XR مع الطعام لتقليل التأثيرات الجانبية المعدية المعوية المراقبة للميتفورمين.

يجب تناول غلينوفيا بلس XR مرة يوميًا مع الطعام، يفضل في المساء. يجب بلب مضغوظات غلينوفيا بلس XR بشكل كامل دون قسم، أو سحق أو مضغ المضغوظات قبل بلعها.

يجب تناول مضغوظات ١٠٠ ملغ سيتاغليبتين / ١٠٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلورايد مديد التأثير مرة واحدة يوميًا. يجب على المرضى المعالجين بمضغوظتين غلينوفيا بلس XR (مثل مضغوظتين ٥٠ ملغ سيتاغلبيتين / ٥٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلورايد مديد التأثير أو مضغوظتين ٥٠ ملغ سيتاغلبيتين / ١٠٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلورايد مديد التأثير) ، تناول المضغوظتين مرة واحدة يوميًا.

فرط الجرعة ومعالجتها:

سيتاغليبتين: لا يوجد دراسة سريرية استخدمت جرعات تفوق ٨٠٠ ملغ عند الإنسان. من المقبول في حال فرط الجرعة استخدام التدابير الداعمة الاعتيادية مثل إزالة المواد غير المتصصة من السبيل المعدي المعوي، تطبيق المراقبة السريرية (و التي تتضمن إجراء تخطيط كهربائي للقلب) و البدء بالمعالجة الداعمة المتطلبية وفقاً لحالة المريض السريرية. ينصح بإجراء تحال دموي مطول إذا كان ذلك ملائماً من الناحية السريرية.

ميتفورمين هيدروكلورايد: سجلت حالات فرط جرعة بالميتفورمين هيدروكلورايد، تتضمن بلع جرعات أعلى من ٥٠ غرام. تم تسجيل الحماض اللبني في حوالي ٢٢٪ من حالات فرط جرعة الميتفورمين. يمكن أن يكون التحال الدموي مفيداً لتخللص من الدواء المتراكم عند المرضى الذين يشتهب حدوث فرط جرعة الميتفورمين لديهم.

شروط الحفظ والتخزين:

يحفظ في درجة حرارة (١٥^o - ٢٠^oم). بعيداً عن الضوء والرطوبة.

التعبئة وشكل العبوة:

١٤ أو ٢٨ مضغوة مليسة بالفيلم مديدة التحرر معبأة في عبلة بلاستيكية ضمن عبوة كرتونية.

| <p>إن هذا الدواء</p> |
|--|
| <p>– الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.</p> <p>– اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.</p> <p>– فالطيب و الصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضره.</p> <p>– لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.</p> <p>– لا تترك الدواء بدون وصفة طبية.</p> |
| <p>لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.</p> |
| <p>مجلس وزراء الصحة العرب</p> |
| <p>اتحاد الصيدالة العرب</p> |

شركة دياموند فارما – ريف دمشق – سوريا