فيلداغليبت بلس50/850 ،1000/50 مضغوطات ملبسة بالفيلم

فيلداغليبتين + ميتفورمين هيدروكلوريد

50/850 ، 50/1000 ملغ مضغوطات ملبسة بالفيلم

التركيب و السواغات:

كل مضغوطة فيلداغليبت بلس ملبسة بالفيلم تحتوي: فيلداغليبتين50 ملغ + ميتفورمين هيدروكلورايد 850 ملغ (ل فيلداغليبت بلس 850/50)

أو فيلداغليبتين50 ملغ + ميتفورمين هيدروكلورايد 1000 ملغ (ل فيلداغليبت بلس 1000/50)

السواغات: بوفيدون، ميكرو كريستاللين سيلولوز، نشعات المغنيزيوم، كروس كارميلوز الصوديوم، صوديوم ستيريل فومارات.

سواغات التلبيس: بولي ايثلين غليكول 6000، بولي فينيل كحول، أوكسيد الحديد الأحمر، أوكسيد الحديد الأصفر ، تالك، أوكسيد التيتانيوم.

آلية التأثير :

يحتوي المستحضر على دوائين مضاد للسكري بآليتي تأثير مختلفتين وذلك لتحسين ضبط السكري لدى المرضى المصابين بالداء السكري من النمط 2 حيث أن الفيلداغليتين من زمرة مثبطات ال -دي بيبتيديل -بيبتيداز –4 DPP4، والميتفورمين هيدروكلورايد ينتمي إلى زمرة البيغوانيد ويعمل بشكل رئيسي على تخفيض إنتاج الغلوكوز الكبدي داخلي المنشأ.

الحرائك الدوائية:

-فيلداغليتين :

الامتصاص :

بعد تناوله عن طريق الفم في حالة الصيام، يتم امتصاص الفيلداغليتين بسرعة مع ذروة امتصاص أعظمي عند 1.7 ساعة. يؤخر الطعام قليلا" زمن الإمتصاص الأعظمي إلى 2.5 ساعة، ولكن لايغير من التعرض الإجمالي (AUC)، بحيث يمكن إعطاء فيلداغليتين مع أو بدون الطعام. التوافر الحيوي المطلق هو85% .

التوزع:

إن ارتباط بروتين البلازما مع فيلداغليتين منخفض (أقل من 9.3 ٪) و يتوزع الفيلداغليتين بالتساوي بين البلازما وكريات الدم الحمراء.

الاستقلاب:

الاستقلاب هو المسار الرئيسي لإزالة الفيلداغليتين في البشر ، وهو ما يمثل 69 ٪ من الجرعة.

الإطراح:

بعد الإعطاء الفموي للفيلداغليتين تم إطراح حوالي 85٪ من الجرعة في البول وتم استرجاع 15٪ من الجرعة في البراز. شكل الإفراز الكلوي بدون تغيير حوالي 23 ٪ من الجرعة بعد تناوله فموياً. عمر النصفي للإطراح بعد تناوله فموياً تقريباً 3 ساعات.

-الميتفورمين:

الامتصاص :

يتم تحقيق تركيز بلازما أعظمي (Cmax) بعد حوالي 2.5 ساعة من الإعطاء الفموي للميتفورمين .

التوافر الحيوي المطلق للفرص ميتفورمين 500 ملغم هو ما يقرب من 50-60 ٪ في الأشخاص الأصحاء. بعد جرعة فموية ، كان الجزء غير الممتص الذي تم استعادته في البراز 20-30٪.

يؤخر الطعام قليلاً ويقلل من مدى امتصاص الميتفورمين.

التوزع:

ارتباط الميتفورمين ببروتين البلازما لا يكاد يذكر.

الاستقلاب:

يفرز الميتفورمين في البول دون تغيير. لم يتم تحديد أي مستقلبات في البشر.

الإطراح:

يتم إطراح الميتفورمين عن طريق الإفراز الكلوي. التصفية الكلوية للميتفورمين > 400 مل / دقيقة ، مشيراً إلى أن الميتفورمين تتم إزالته بالترشيح الكبيبي والإفراز النبيبي .

إن نصف العمر الافتراضي للتخلص النهائي هو 6.5 ساعة تقريبًا بعد الجرعة الفموية.

عندما تضعف وظيفة الكلى ، تنخفض التصفية الكلوية بما يتناسب مع نسبة الكرياتينين ، وبالتالي يزداد العمر النصفي للإطراح، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الميتفورمين في البلازما.

الاستطبابات :

يوصف المستحضر لعلاج مرض السكري من النمط 2:

- يوصف المستحضر في علاج المرضى البالغين غير القادرين على تحقيق السيطرة الكافية على نسبة السكر في الدم عند تناولهم أقصى جرعة ممكنة من عقار الميتفورمين الفموي وحده أو الذين يعالجون بالفعل بمزيج من فيلداغليتين والميتفورمين كأقراص منفصلة.

- يوصف المستحضر في تركيبة مع السلفونيل يوريا بغرض(العلاج الثلاثي)كمساعد للنظام الغذائي وممارسة الرياضة في الحالات غير المسيطر عليها بشكل كافٍ عند البالغين و ذلك عند إعطائهم الميتفورمين مع سلفونيل يوريا.

- يوصف المستحضر في العلاج الثلاثي مع الأسولين كعامل مساعد للنظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية لتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم لدى المرضى البالغين عندما يكون الأسولين على جرعة ثابتة والميتفورمين لوحده لا يوفران السيطرة المناسبة على نسبة السكر في الدم.

مضادات الاستطباب :

-فرط الحساسية للمواد الفعالة أو لأي من السواغات.

- أي نوع من الحماض الاستقلابي الحاد (مثل الحماض اللبني ، الحماض الكيتوني السكري).

- السكري ما قبل الغيبوبة.

- الفشل الكلوي الحاد (30< GFR) مل/الدقيقة.

-الحالات الحادة التي تسبب تغيير في وظيفة الكلية ، مثل:التجفاف،العدوى الشديدة،صدمة،إعطاء عوامل التباين اليودية داخل الأوعية

- مرض حاد أو مزمن قد يسبب نقص أكسجة الأنسجة ، مثل:فشل القلب أو الجهاز التنفسي ،احتشاء العضلة القلبية مؤخراً ،صدمة.

- اختلال بوظيفة الكبد

- تسمم الحاد بالكحول ، وإدمان الكحول

- الرضاعة الطبيعية (انظر فقرة الحمل و الارضاع).

الحمل و الارضاع:

الحمل:

لا توجد بيانات كافية حول استخدام المستحضر عند الحوامل. وقد أظهرت دراسات فيلداغليتين في الحيوانات تسممًا تناسليًا بجرعات عالية. بالنسبة للميتفورمين ، لم تظهر الدراسات على الحيوانات سمية تكاثرية. لم تظهر الدراسات التي أجريت على الحيوانات عند إعطائها فيلداغليتين والميتفورمين أدلة على وجود تأثيرات مشوهة ، ومع ذلك لايُنبغي استخدام المستحضر أثناء الحمل.

الرضاعة الطبيعية:

لقد أظهرت الدراسات على الحيوانات إفراز كل من ميتفورمين وفيلداغليتين في الحليب. من غير المعروف ما إذا كان فيلداغليتين يفرز في حليب الإنسان ، ولكن يتم إفراز الميتفورمين في الحليب البشري بكميات قليلة.

بسبب الخطر المحتمل لحدوث نقص سكر الدم لدى الرضيع المتعلق بالميتفورمين ونقص البيانات البشرية المتعلقة بالفيلداغليتين ، ينصح بعدم استخدام المستحضر أثناء الرضاعة الطبيعية.

كبار السن:

يمكن استخدام المستحضر في المرضى المسنين (أكثر من 65سنة) مع وظيفة كلوية طبيعية .

التأثيرات الجانبية:

كانت غالبية التأثيرات الجانبية خفيفة وعابرة ، ولم تتطلب التوقف عن العلاج.

لم يتم العثور على العلاقة بين ردود التأثيرات الجانبية والعمر، العرق، ومدة التعرض أو الجرعة اليومية.

تم الإبلاغ عن حالات نادرة من الاختلال الكبدي (بما في ذلك التهاب الكبد) مع الفيلداغليتين .

في هذه الحالات ، كان المرضى بشكل عام بدون أعراض و بدون مضاعفات سريرية وعادت وظائف الكبد إلى طبيعتها بعد التوقف عن العلاج.

وقد تم الإبلاغ عن حالات نادرة من ذمة وعائية بعد اعطاء فيلداغليتين. تم الإبلاغ عن نسبة أكبر من هذه الحالات عند إعطاء الفيلداغليتين مع مثبطاتACE. كانت غالبية التأثيرات خفيفة الشدة واختفت عند استمرار المعالجة.

الميتفورمين :

الجدول بين التأثيرات الجانبية للميتفورمين :

اضطرابات الجهاز العصبي	
شائعة	طعم معدني
اضطرابات هضمية	
شائعة جداً	الغثيان ،الاقياء ،الإسهال ،آلام البطن وفقدان الشهية
اضطرابات كبدية	
نادرة جداً	شذوذ في اختبارات وظائف الكبد أو التهاب الكبد **
اضطرابات جلدية والنسيج تحت الجلدي	
نادرة جداً	ردود فعل تحسسية مثل حكة ، شرى و طفح جلدي(حمامى).

* نادرا ما لوحظ انخفاض في امتصاص فيتامين B12 مع انخفاض في مستويات المصل في المرضى الذين عولجوا على المدى الطويل مع الميتفورمين. ينصح النظر في هذه المسببات المرضية إذا كان المريض يعاني من فقر الدم الضخم الأرومات.

** تم الإبلاغ عن وجود حالات اضطراب في اختبار وظيفة الكبد أو التهاب الكبد في حال حدوثها يجب وقف الميتفورمين.

تحدث الاضطرابات الهضمية بشكل متكرر أثناء بدء العلاج ويتم حلها تلقائياً في معظم الحالات.

لمنع حدوثها ، ينصح بتناول الميتفورمين بجرعتين يوميًا أثناء أو بعد الوجبات. زيادة التدريجية في الجرعة يمكن أيضاً ان يحسن التحمل الهضمي.

•الجدول 1 يبين التأثيرات الجانبية المبلغ عنها في المرضى المعالجين بالفيلداغليتين 100ملغ يومياً مع الميتفورمين مقارنةً بالداواء الوهمي مع الميتفورمين في دراسات مزدوجة التعمية/:

الاستقلاب واضطرابات التغذية	
شائعة	نقص سكر الدم
الاضطرابات العصبية	
شائعة	ارتعاش
شائعة	صداع
شائعة	دوار
غير شائعة	التعب
الاضطرابات الهضمية	
شائعة	عثيان

الإعطاء مع السلفونيل يوريا :

الجدول 2 يبين التأثيرات الجانبية المبلغ عنها في المرضى المعالجين بالفيلداغليتين 50ملغ مرتين يومياً في تركيبة مع الميتفورمين وسلفونيلوريا:

الاستقلاب و الاضطرابات الغذائية	
شائعة	نقص سكر الدم
الاضطرابات العصبية	
شائعة	دوار و ارتعاش
الاضطرابات الجلدية و النسيج تحت الجلد	
شائعة	فرط التعرق
الاضطرابات العامة و ظروف اعطاء الدواء	
شائعة	الوهن

التحذيرات:

عامة:

لا يعد المستحضر بديلاً عن الأنسولين عند المرضى الذين يحتاجون الأنسولين، ويجب ألا يستخدمه مرضى السكري من النمط الأول.

الحماض اللبني:

يحدث الحماض اللبني ، وهو اختلاط استقلابي نادر للغاية ولكن خطير ، في أغلب الأحيان يحدث عند التدهور الحاد في وظائف الكلية ، أو الأمراض التنفسية القلبية أو الإنتان. يحدث تراكم الميتفورمين عند التدهور الحاد في وظائف الكلية ويزيد من خطر الحماض اللبني.

في حالة التجفاف (الإسهال الشديد أو القيء أو الحمى أو انخفاض تناول السوائل) ، يجب إيقاف الميتفورمين مؤقتًا والاتصال بالطبيب فوراً.

الأدوية التي يمكن أن تضعف بشدة وظائف الكلية (مثل الأدوية الخافضة للضغط ، مدرات البول ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية) يجب أن تبدأ بحذر في المرضى المعالجين بالميتفورمين. عوامل الخطر الأخرى للحماض اللبني هي الإفراط في تناول الكحول ، القصور الكبدي ، السكري غير المضبوط ، خلال الصيام لفترات طويلة وأية ظروف مرتبطة بنقص الأكسجين ، بالإضافة إلى الاستخدام المتزامن للأدوية التي قد تسبب الحماض اللبني.

يتميز الحماض اللبني: بضيق التنفس الحامضي ، الألم في البطن ، وتشنجات العضلات ، والوهن وانخفاض درجة الحرارة تليها غيبوبة. على المريض التوقف عن تناول الميتفورمين والحصول على عناية طبية فورية.

الإعطاء مع عوامل التباين اليودية :

إن حقن عوامل التباين اليودية داخل الأوعية الدموية يؤدي إلى اعتلال الكلية و هذا يسبب تراكم الميتفورمين وبالتالي زيادة خطر الإصابة بالحماض اللبني. يجب إيقاف الميتفورمين قبل أو أثناء إجراء التصوير و عدم أخذه إلا بعد مرور 48 ساعة على الأقل ، شريطة إعادة تقييم الوظيفة الكلوية والتأكد بأنها مستقرة.

وظيفة الكلى:

يجب تقييم GFR قبل بدء العلاج وبعد ذلك بانتظام. الميتفورمين مضاد استطباب في المرضى الذين لديهم30> GFR مل / دقيقة ، ويجب إيقافه مؤقتًا في الظروف التي تغير وظيفة الكلى.

اختلال كبدي

لا يجب إعطاء المستحضر للمرضى الذين يعانون من اختلال كبدي ، بما في ذلك المرضى الذين يعانون قبل العلاج من ارتفاع الألانين ترانس أمينإز أو إنزيم أسبارتات ترانس أمينإز أعلى بثلاثة أضعاف من الحد الأعلى الطبيعي.

الاضطرابات الجلدية

استمراراً في العناية الروتينية لمريض السكري ،يوصى بمراقبة الاضطرابات الجلدية: مثل التقرحات أو النفطات.

التهاب البنكرياس الحاد

ارتبط استخدام فيلداغليتين مع خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد. يجب إعلام المرضى بالأعراض المميزة لالتهاب البنكرياس الحاد.عند الاشتباه بالتهاب البنكرياس يجب إيقاف الدواء؛ وإذا تم تأكيد التهاب البنكرياس الحاد ، لا ينبغي إعطاء الفيلداغليتين مرة أخرى. يجب توخي الحذر عند المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب البنكرياس الحاد.

نقص سكر الدم

من المعروف أن مركبات السلفونيل يوريا تسبب هبوط السكر في الدم، و لذلك قد يكون المرضى المعالجين بالفيلداغليتين بالاشتراك مع السلفونيل يوريا معرضين لخطر هبوط سكر الدم. لذا، يجب اعطاء أقل جرعة من السلفونيل يوريا للحد من خطر نقص سكر الدم.

العمليات الجراحية:

يجب إيقاف الميتفورمين في حال الجراحة تحت التخدير العام أو النخاعي أو فوق الجافية. يمكن استئناف العلاج بعد 48 ساعة من الجراحة أو استئناف التغذية الفموية شريطة إعادة تقييم وظائف الكلى والتأكد بأنها مستقرة.

التأثير على القيادة واستخدام الآلات:

لم يتم إجراء أي دراسات حول تأثير المستحضر على القيادة واستخدام الآلات ، لكن يجب على المرضى الذين يعانون من الدوخة كتأثير جانبي تجنب قيادة المركبات أو استخدام الآلات.

التداخلات الدوائية :

-فيلداغليتين :

مع مثبطات ACE

قد يكون هناك خطر متزايد للوذمة الوعائية عند المرضى الذين يتناولون مثبطات ACE بشكل متزامن مع الفيلداغليتين.كما هو الحال مع غيرها من خافضات السكر الفموية قد يقل تأثير فيلداغليتين الخافض لسكر الدم بسبب بعض المواد الفعالة مثل : الثيازيدات ، السترويدات القشرية ، أدوية الغدة الدرقية ومقلدات الودي.

-الميتفورمين :

لا ينصح بالمشاركة معه :

الكحول:

يرتبط التسمم الكحولي بزيادة خطر حدوث الحماض اللبني ، خاصةً في حالات الصيام وسوء التغذية أو الإختلال الكبدي.

عوامل التباين المبودنة :

يجب إيقاف الميتفورمين قبل أو أثناء إجراء التصوير ولا يؤخذ إلا بعد مرور 48 ساعة على الأقل ، شريطة إعادة تقييم الوظيفة الكلوية و التأكد بأنها مستقرة.

المواد الفعالة الموجية:

قد تتفاعل المواد الفعالة الموجبة التي تطرح عن طريق الإفراز الأنبوبي الكلوي (مثل السيميتيدين) مع الميتفورمين عن طريق التنافس على أنظمة النقل الكلوي الأنبوبي الشاعة ، وبالتالي تأخير التخلص من الميتفورمين ، والذي قد يزيد من خطر الحماض اللبني. لذلك ، ينبغي المراقبة الدقيقة لضبط سكر الدم ، و تعديل الجرعة ضمن الحالة السريرية الموصى بها والتغيرات في علاج مرض السكري عند تناول الأدوية موجبة الشحنة التي تطرح عن طريق الإفراز الأنبوبي الكلوي.

أدوية تتطلب احتياطات عند الاستخدام:

بعض الأدوية يمكن أن تؤثر سلباً على وظائف الكلى و التي قد تزيد من خطر الحماض اللبني ، على سبيل المثال: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، بما في ذلك المثبطات الانتقائية لسيكلو أوكسيجناز II (COX) ، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II ومدرات البول ، وخاصة مدرات العروة. عند البدء أو استخدام هذه المنتجات في تركيبة مع الميتفورمين ، يكون من الضروري المراقبة الدقيقة لوظائف الكلى .

تؤثر الكورتيكوتيدات السكرية و حاصرات البيتا 2 ومدرات البول تأثيراً داخلياً و جوهرياً على ارتفاع سكر الدم. يجب أن يقوم المريض بقياس ومراقبة مستوى السكر في الدم بشكل متكرر ، خاصةً في بداية العلاج. و إذا لزم الأمر ، قد يحتاج إلى تعديل جرعة المستحضر خلال العلاج أو إيقافها.

قد تعمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) على خفض مستويات الغلوكوز في الدم. إذا لزم الأمر ينبغي تعديل جرعة خافضات السكر أثناء العلاج مع أدوية أخرى أو حتى إيقافها.

الجرعة وطريقة الاستعمال :

الجرعة للبالغين:

يجب أن يكون العلاج بالأدوية المضادة للسكري في تدبير الداء السكري نمط 2 فردياً أي حسب كل مريض على أساس الفعالية و التحمل. ويجب أن يعطى المستحضر مع وجبات الطعام لتقليل التأثيرات الجانبية المعدية المعوية المرافقة للميتفورمين هيدروكلورايد .عند استعمال المستحضر يجب ألا تتجاوز الجرعة اليومية القصوى من فيلداغليتين 100ملغ مقدار الجرعة التي يبدأ منها المستحضر من أجل المرضى الذين لم يضبطوا بشكل كافٍ عند إعطائهم ميتفورمين هيدروكلورايد كعلاج منفرد .يبدأ إعطاء المستحضر مضبوطة 50/500ملغ أو 50/850ملغ أو 50/1000ملغ مرتين باليوم حبة صباحاً و أخرى مساءً.

عند التغيير من تناول فيلداغليتين و ميتفورمين كأقراص منفصلة إلى المستحضر:

تكون الجرعة البدئية من المستحضر بجرعة فيلداغليتين و الميتفورمين المأخوذين سابقاً.

- بالنسبة للمرضى السكر غير المضبوطين على مزيج الميتفورمين مع سلفونيل يوريا:

يجب إعطاء جرعات من (المستحضر)فيلداغليتين 50 ملغ مرتين في اليوم (100 ملغ من الجرعة اليومية الكلية) و جرعة من الميتفورمين مماثل للجرعة التي تم أخذها بالفعل. عندما يتم استخدام المستحضر بالاشتراك مع السلفونيل يوريا ، يمكن استخدام أقل جرعة من السلفونيل يوريا للحد من خطر نقص سكر الدم.

- بالنسبة لمرضى السكري غير المضبوطين بشكل مناسب ،عند العلاج المزدوج مع الأسولين فإن الجرعة القصوى المسموح بها من الميتفورمين: يجب أن يقدم المستحضر جرعة من فيلداغليتين 50 ملغ مرتين يومياً (100 ملغ من الجرعة اليومية الكلية) وجرعة من الميتفورمين مماثل للجرعة التي يتم أخذها بالفعل .

لم تثبت أمان وفعالية فيلداغليتين والميتفورمين كعلاج ثلاثي عن طريق الفم بالاشتراك مع ثيازوليدنون

الاعتلال الكلوي :

يجب تقييم GFR قبل الشروع في العلاج باستخدام المستحضرات الحاوية على الميتفورمين وعلى الأقل سنويًا بعد ذلك. ينبغي تقييم وظائف الكلى بشكل أكثر تواتراً في المرضى الذين يعانون من زيادة خطر التقدم في القصور الكلوي وفي كبار السن ،على سبيل المثال ، كل 3-6 أشهر.

يفضل أن تقسم الجرعة اليومية القصوى من الميتفورمين إلى 3-2 جرعات يومياً. يجب مراجعة العوامل التي قد تزيد من خطر الحماض اللبني قبل النظر في بدء المعالجة بالميتفورمين و ذلك في المرضى الذين يعانون من GFR أقل من 60 مل / دقيقة.

إذا لم تكن جرعة المستحضر كافية للضبط السكري ، فيجب استخدام جرعات مقسمة فردياً بدلاً من تركيبة الجرعة الثابتة.

التصفية الكلوية مل / دقيقة	ميتفورمين	فيلداغليتين
60-89	الحد الأعظمي للجرعة اليومية3000 ملغ و يمكن تخفيض الجرعة بما يتناسب مع ضعف وظيفة الكلى.	لا تعديل بالجرعة
45 -59	الجرعة اليومية العظمى هي 2000 مغ. الجرعة الأولية هي نصف الجرعة العظمى على الأكثر .	الجرعة اليومية القصوى 50 مغ
30-44	الحد الأعظمي للجرعة اليومية هو 1000 ملغ. الجرعة الأولية هي نصف الجرعة العظمى على الأكثر .	
30>	الميتفورمين هو مضاد استطباب	

الأطفال:

لا ينصح باستخدام المستحضر للأطفال والمراهقين (<18 سنة). لم يتم تأكيد سلامة وفعالية المستحضر لديهم. لا توجد بيانات متاحة.

طريقة الإعطاء:

الاستخدام الفموي.

قد يؤدي تناول المستحضر مع أو بعد الطعام مباشرةً إلى تقليل الأعراض المعدية المعوية المرتبطة بالميتفورمين.

فرط الجرعة :

لا توجد بيانات متاحة فيما يتعلق جرعة زائدة من المستحضر.

-فيلداغليتين:

المعلومات المتعلقة بالجرعة الزائدة من فيلداغليتين محدودة.

الأعراض:

تم أخذ المعلومات عن الأعراض المحتملة للجرعة الزائدة من فيلداغليتين من دراسات التحمل (جرعة التحمل للفيلداغليتين عند المرضى لمدة 10 أيام).

عند اعطاء 400 ملغ ، كانت هناك ثلاث حالات من: آلام العضلات ،وحالات فردية خفيفة و عابرة من الخدر ، الحمى ، ذمة وزيادة مؤقتة في مستويات الليباز.

و عند اعطاء 600 ملغ ، لوحظ عند أحد المرضى وذمة في القدمين واليدين ، وزيادة في فسفوكيناز الكرياتين (CPK) ، (AST) ، بروتين سي الالتهابي (CRP) ومستويات البروتين العضلي. لوحظ عند ثلاثة مرضى: وذمة في القدمين ، ومع خدر في حالتين. اختفت جميع الأعراض والشذوذات المخبرية دون علاج بعد التوقف عن تناول الدواء.

-الميتفورمين:

قد تؤدي جرعة زائدة كبيرة من الميتفورمين (أو خطر حماض لبني مشترك) إلى الحماض اللبني ، وهي حالة طبية طارئة ويجب علاجها في المستشفى.

العلاج:

الطريقة الأكثر فعالية لإزالة الميتفورمين هي التحال الدموي. ومع ذلك ، لا يمكن إزالة الفيلداغليتين عن طريق التحال الدموي ، على الرغم من أن المستقلب الرئيسي الناتج عن الحلمهة بالماء (LAY 151) يمكن أن يزال بالتحال الدموي .

ينصح بالمعالجة الداعمة.

شروط الحفظ : يخزن في درجة حرارة أقل من 25° درجة مئوية.

التعبئة : شريطين من البليستر PVC-Alu يحتوي كل منها على 10 مضغوطات ملبسة بالفيلم معبأة ضمن عبوة كرتونية بالنسبة ل فيلداغليت بلس 850/50، 1000/50 .

إن هذا دواء

- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية أبدا في متناول أيدي الأطفال

(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج: IDM الدولية للدواء - حلب - سوريا

U1218-LFG-VidaP/rev01

Vildaglipt Plus 50/850,50/1000 F.C Tablets

Vildagliptin + metformin hydrochloride

50/850,50/1000 mg Film Coated tablets

composition and excipients:

Each Vildaglipt Plus film-coated tablet contains:

Vildagliptin 50 mg + Metformin Hydrochloride 850 mg (for Vildaglipt Plus 50/850)

or Vildagliptin 50 mg + Metformin Hydrochloride 1000 mg (for Vildaglipt Plus 50/1000)

Excipients: Povidone, Microcrystalline Cellulose, Magnesium Stearate, Croscarmellose Sodium, Sodium Stearyl Fumarate.

Coating Excipients: Polyethylene Glycol 6000, Polyvinyl Alcohol, Iron Oxide Red, Iron Oxide Yellow, Talc, Titanium Oxide.

Mechanism of action :

This drug combines two antihyperglycemic agents with different mechanism of action to improve glycaemic control in patients with type2 diabetes : Vildagliptin ,a member of the DPP-4(dipeptidyl-peptidase-4)inhibitor class and metformin hydrochloride ,a member of the biguanide class and acts primarily by decreasing endogenous hepatic glucose production.s.

Pharmacokinetics:

-Vildagliptin:

Absorption:

Following oral administration in the fasting state, vildagliptin is rapidly absorbed with peak plasma concentrations observed at 1.7 hours. Food slightly delays the time to peak plasma concentration to 2.5 hours, but does not alter the overall exposure (AUC(.vildagliptin can be given with or without food. The absolute bioavailability is 85%.

Distribution:

The plasma protein binding of vildagliptin is low (9.3%) and vildagliptin distributes equally between plasma and red blood cells.

Biotransformation:

Metabolism is the major elimination pathway for vildagliptin in humans, accounting for 69% of the dose.

Elimination:

Following oral administration of vildagliptin, approximately 85% of the dose was excreted into the urine and 15% of the dose was recovered in the faeces. Renal excretion of the unchanged vildagliptin accounted for 23% of the dose after oral administration.

The elimination half-life after oral administration is approximately 3 hours.

-METFORMINE:

Absorption:

After an oral dose of metformin, the maximum plasma concentration (Cmax) is achieved after about 2.5 h. Absolute bioavailability of a 500 mg metformin tablet is approximately 50-60% in healthy subjects. After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%.Food slightly delays and decreases the extent of the absorption of metformin.

Distribution:

Plasma protein binding is negligible.

Biotransformation:

Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

Elimination:

Metformin is eliminated by renal excretion. Renal clearance of metformin is > 400 ml/min, indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 h. When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.

INDICATION :

This drug is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus:

- This drug is indicated in the treatment of adult patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets.
- This drug is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea.
- This drug is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.

CONTRAINDICATION :

This drug is contraindicated in patients :

-Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

- Any type of acute metabolic acidosis (such as lactic acidosis, diabetic ketoacidosis)
- Diabetic pre-coma
- Severe renal failure (GFR < 30 ml/min)
- Acute conditions with the potential to alter renal function, such as: dehydration, severe infection, shock, intravascular administration of iodinated contrast agents
- Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia, such as: cardiac or respiratory failure, recent myocardial infarction, shock.
- Hepatic impairment
- Acute alcohol intoxication, alcoholism
- Breast-feeding.

PREGNANCY &BREAST-FEEDING:

Pregnancy:

There are no adequate data from the use of This drug in pregnant women. For vildagliptin studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses. For metformin, studies in animals have not shown reproductive toxicity. Studies in animals performed with vildagliptin and metformin have not shown evidence of teratogenicity. This drug should not be used during pregnancy.

Breast-feeding:

Studies in animals have shown excretion of both metformin and vildagliptin in milk. It is unknown whether vildagliptin is excreted in human milk, but metformin is excreted in human milk in low amounts. Due to both the potential risk of neonate hypoglycaemia related to metformin and the lack of human data with vildagliptin, This drug should not be used during breast-feeding .

THE ELDERLY:

This drug can be used in elderly patients >65 years with normal renal function .

Adverse reaction :

The majority of adverse reactions were mild and transient, not requiring treatment discontinuations. No association was found between adverse reactions and age, ethnicity, duration of exposure or daily dose.

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported with vildagliptin. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function returned to normal after discontinuation of treatment.

Rare cases of angioedema have been reported on vildagliptin at a similar rate to controls. A greater proportion of cases were reported when vildagliptin was administered in combination with an ACE inhibitor. The majority of events were mild in severity and resolved with ongoing vildagliptin treatment.

Metformin:

Table Adverse reactions for metformin component:

Nervous system disorders:

Common:Metallic taste

Gastrointestinal disorders:

Very common:Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain and loss of appetite

Hepatobiliary disorders:

Very rare :Liver function test abnormalities or hepatitis**

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Very rare:Skin reactions such as erythema, pruritus and urticarial

*A decrease in vitamin B12 absorption with decrease in serum levels has been very rarely observed in patients treated long-term with metformin. Consideration of such aetiology is recommended if a patient presents with megaloblasticanaemia.

**Isolated cases of liver function test abnormalities or hepatitis resolving upon metformin discontinuation have been reported.

Gastrointestinal adverse reactions occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. To prevent them, it is recommended that metformin be taken in 2 daily doses during or after meals. A slow increase in the dose may also improve gastrointestinal tolerability.

Table Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily as add-on therapy to metformin compared to placebo plus metformin in double-blind studies

Metabolism and nutrition disorders: Common:Hypoglycaemia

Nervous system disorders: Common: Tremor ,Headache, Dizziness.

Uncommon: Fatigue

Gastrointestinal disorders: Common: Nause.

Combination with a sulphonylurea:

Table Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 50 mg twice daily in combination with metformin and a sulphonylurea:

Metabolism and nutritional disorders: Common: Hypoglycaemia

Nervous system disorders: Common: Dizziness, tremor

Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: Hyperhidrosis

General disorders and administration site conditions: Common: Asthenia.

Warnings:

General:

This drug is not a substitute for insulin in insulin-requiring patients and should not be used in patients with type 1 diabetes.

Lactic acidosis:

Lactic acidosis, a very rare but serious metabolic complication, most often occurs at acute worsening of renal function, or cardiorespiratory illness or sepsis. Metformin accumulation occurs at acute worsening of renal function and increases the risk of lactic acidosis.

In case of dehydration (severe diarrhea or vomiting, fever or reduced fluid intake), metformin should be temporarily discontinued and contact with a health care professional is recommended.

Medicinal products that can acutely impair renal function (such as antihypertensives, diuretics and NSAIDs) should be initiated with caution in metformin-treated patients. Other risk factors for lactic acidosis are excessive alcohol intake, hepatic insufficiency, inadequately controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting and any conditions associated with hypoxia, as well as concomitant use of medicinal products that may cause lactic acidosis.

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain, muscle cramps, asthenia and hypothermia followed by coma. In case of suspected symptoms, the patient should stop taking metformin and seek immediate medical attention.

Administration of iodinated contrast agents:

Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to contrast-induced nephropathy, resulting in metformin accumulation and increased risk of lactic acidosis. Metformin should be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.

Renal function:

GFR should be assessed before treatment initiation and regularly thereafter. Metformin is contraindicated in patients with GFR < 30 ml/min and should be temporarily discontinued in the presence of conditions that alter renal function .

Hepatic impairment:

Patients with hepatic impairment, including those with pre-treatment ALT or AST > 3x ULN, should not be treated with This drug .

Skin disorders:

in keeping with routine care of the diabetic patient, monitoring for skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended.

Acute pancreatitis:

Use of vildagliptin has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis.

If pancreatitis is suspected, vildagliptin should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, vildagliptin should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of acute pancreatitis.

Hypoglycaemia:

Sulphonylureas are known to cause hypoglycaemia. Patients receiving vildagliptin in combination with a sulphonylurea may be at risk for hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

Surgery:

Metformin must be discontinued at the time of surgery under general, spinal or epidural anaesthesia. Therapy may be restarted no earlier than 48 hours following surgery or resumption of oral nutrition and provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.

Effects on ability to drive and use machines:

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients who may experience dizziness as an adverse reaction should avoid driving vehicles or using machines

Interaction with other medicinal products:

-Vildagliptin:

Combination with ACE inhibitors

There may be an increased risk of angioedema in patients concomitantly taking ACE inhibitors. As with other oral antidiabetic medicinal products the hypoglycaemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics.

-Metformin:

Combinations not recommended:

Alcohol:

Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in cases of fasting, malnutrition or hepatic impairment.

Iodinated contrast agents:

Metformin must be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.Cationic active substances:

Cationic active substances that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine) may interact with metformin by competing for common renal tubular transport systems and hence delay the elimination of metformin, which may increase the risk of lactic acidosis. Therefore, close monitoring of glycaemic control, dose adjustment within the recommended posology and changes in diabetic treatment should be considered when cationic medicinal products that are eliminated by renal tubular secretion are co-administered.

Combinations requiring precautions for use:

Some medicinal products can adversely affect renal function which may increase the risk of lactic acidosis, e.g. NSAIDs, including selective cyclo-oxygenase (COX) II inhibitors, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and diuretics, especially loop diuretics. When starting or using such products in combination with metformin, close monitoring of renal function is necessary.

Glucocorticoids, beta-2-agonists, and diuretics have intrinsic hyperglycaemic activity. The patient should be informed and more frequent blood glucose monitoring performed, especially at the beginning of treatment. If necessary, the dosage of This drug may need to be adjusted during concomitant therapy and on its discontinuation.

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may decrease the blood glucose levels. If necessary, the dosage of the antihyperglycaemic medicinal product should be adjusted during therapy with the other medicinal product and on its discontinuation.

Dosage and administration :

The use of antihyperglycaemia therapy in the management of T2D should be individualized on the basis of effectiveness and tolerability .

This drug should be given with meals to reduce the gastrointestinal side effects associated

With metformin hydrochloride .when using this drug the maximum daily dose of vildagliptin (100mg) should not be exceeded .

Starting dose for patients inadequality controlled on metformin hydrochloride monotherapy .

This drug may be initiated at either the 50 mg\500mg ,50mg\850mg,or 50mg\1000mg tablet strength twice daily .

For patients switching from co-administration of vildagliptin and metformin as separate tablets:

This drug should be initiated at the dose of vildagliptin and metformin already being taken.

- For patients inadequately controlled on dual combination with metformin and a sulphonylurea:

The doses of This drug should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken. When This drug is used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

- For patients inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of metformin The dose of This drug should provide vildagliptin dosed as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken.

The safety and efficacy of vildagliptin and metformin as triple oral therapy in combination with a thiazolidinedione have not been established.

Renal impairment:

A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin-containing products and at least annually thereafter. In patients at increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.

The maximum daily dose of metformin should preferably be divided into 2-3 daily doses. Factors that may increase the risk of lactic acidosisshould be reviewed before considering initiation of metformin in patients with GFR<60 ml/min.

If no adequate strength of This drug is available, individual monocomponents should be used instead of the fixed dose combination.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment
45 -59	Maximum daily dose is 2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximal daily dose is 50 mg.
30-44	Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	
<30	Metformin is contraindicated.	

Paediatric population:

This drug is not recommended for use in children and adolescents (< 18 years). The safety and efficacy of This drug in children and adolescents (< 18 years) have not been established. No data are available

Method of administration:

Oral use.

Taking This drug with or just after food may reduce gastrointestinal symptoms associated with metformin.

Overdosage :

No data are available with regard to overdose of this drug

Vildagliptin:

Information regarding overdose with vildagliptin is limited.

Symptoms

Information on the likely symptoms of overdose with vildagliptin was taken from a rising dose tolerability study in healthy subjects given vildagliptin for 10 days. At 400 mg, there were three cases of muscle pain, and individual cases of mild and transient paraesthesia, fever, oedema and a transient increase in lipase levels. At 600 mg, one subject experienced oedema of the feet and hands, and increases in creatine phosphokinase (CPK), AST, C-reactive protein (CRP) and myoglobin levels. Three other subjects experienced oedema of the feet, with paraesthesia in two cases. All symptoms and laboratory abnormalities resolved without treatment after discontinuation of the study medicinal product.

Metformin

A large overdose of metformin (or co-existing risk of lactic acidosis) may lead to lactic acidosis, which is a medical emergency and must be treated in hospital.

Management

The most effective method of removing metformin is haemodialysis. However, vildagliptin cannot be removed by haemodialysis, although the major hydrolysis metabolite (LAY 151) can. Supportive management is recommended.

Storage conditions : Store below 25° C.

Packing: Two PVC-Alu blisters each contains 10 film coated tablets packed in a cardboard box for Vildaglipt plus 50/850, 50/1000

THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products
- 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 MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN

(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Produced by: International Drug Manufacturig - Aleppo - Syria

UNITED REGISTRAR OF SYSTEMS URS ISO 9001 ISO 14001 ISO 45001

U1218-LFG-VildaPrev01