# غلوكوباي بلس (مضغوطات ملبسة بالفيلم)

## إيمباغليفلوزين + لينا غلبتين ( ١٠ / ٥ ملغ , ٢٥ / ٥ ملغ )

### التركيب و السواغات:

تحوي كل مضغوطة ملبسة بالفيلم على :

إيمباغليفلوزين ١٠ ملغ، لينا غلبتين ٥ ملغ

أو إيمباغليفلوزين ٢٥ ملغ، لينا غلبتين ٥ ملغ

**السواغات:** مانيتول، نشاء مسبق التهلم، نشاء الذرة، كوبوفيدون، كروس بوفيدون، تالك، شمعات المغنيزيوم، هيبروميلوز، ثاني أوكسيد التيتانيوم، بولي إيثيلين غليكول.

### آلية العمل:

يجمع غلوكوباي بلس بين اثنين من العوامل المضادة لارتفاع السكر في الدم مع آليات العمل التكميلية لتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم لدى المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع ٢، إيمباغليفلوزين: مثبط الناقل المشترك للغلوكوز والصوديوم ٢ (SGLT2) ، و لينا غلبتين: مثبط انزيم دي بيبتيديل بيبتيداز ٤ (DPP-4).

إيمباغليفلوزين: الناقل المشترك للغلوكوز و الصوديوم ٢ (SGLT2) هو الناقل المهيمن المسؤول عن إعادة امتصاص الغلوكوز من الترشيح الكبيبي إلى الدورة الدموية. إيمباغليفلوزين هو مثبط .SGLT2 عن طريق تثبيط SGLT2، يقلل إيمباغليفلوزين من إعادة الامتصاص الكلوي للغلوكوز المرشح ويقلل من العتبة الكلوية للغلوكوز، وبالتالي يزيد من إفراز الغلوكوز في البول .

لينا غلبتين: هو مثبط DPP-4، وهو الانزيم الذي يحلل هرمونات الإنكريتين (GLP-1) البيتيد شبيه الغلوكاغون-١ و(GIP) البولي بيتيد المفرز للأنسولين المعتمد على الغلوكوز , وبالتالي، يزيد لينا غلبتين من تركيزات هرمونات الإنكريتين النشطة، مما يحفز إفراز الأنسولين بطريقة تعتمد على الغلوكوز ويقلل مستويات الغلوكاغون في الدورة الدموية.

### الحركية الدوائية:

**• الامتصاص:**

إيمباغليفلوزين: بعد تناوله عن طريق الفم، يتم الوصول إلى تركيزات الذروة البلازمية من إيمباغليفلوزين خلال ١,٥ ساعة بعد الجرعة. تناول ٢٥ ملغ إيمباغليفلوزين بعد تناول وجبة عالية الدهون وعالية السعرات الحرارية أدى إلى تعرض منخفض قليلاً : انخفض AUC بنحو ١٦ ٪ و انخفض C.max بنحو ٣٧ ٪، مقارنة مع حالة الصيام.

لينا غلبتين: التوافر الحيوي المطلق لـ لينا غلبتين هو حوالي ٣٠ ٪. تناول وجبة غنية بالدهون زادت C.max بنسبة ١٥ ٪ و AUC بنسبة ٤٪؛ هذا التأثير غير مرتبط سريرياً. قد يعطى لينا غلبتين مع أو بدون الطعام.

**• التوزع:**

إيمباغليفلوزين: قُدر حجم التوزع في الحالة الثابتة بحوالي ٧٣,٨ لتر بناءً على تحليل الحرائك الدوائية للمرضى. بعد إعطاء محلول إيمباغلفلوزين عن طريق الفم للأشخاص الاصحاء، كان التوزع ضمن خلايا الدم الحمراء حوالي ٣٦,٨ ٪، وكان الارتباط ببروتين البلازما ٨٦,٢ ٪.

لينا غلبتين: يعتمد ارتباط لينا غلبتين بالبروتين على التركيز، حيث ينخفض من حوالي ٩٩٪ عند ١ نانومول / لتر لـ ٨٩٪ إلى ٧٥٪ عند ٣٠ نانومول / لتر، مما يعكس اشباع الارتباط بـ DPP-4 مع زيادة تركيز لينا غلبتين. في التركيزات العالية، حيث يكون DPP-4 مشبعاً بالكامل، يبقى ٧٠٪ إلى ٨٠٪ من لينا غلبتين مرتبطاً ببروتينات البلازما و ٢٠٪ إلى ٣٠٪ غير مرتبط في البلازما. لا يتغير ارتباط البلازما لدى المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي أو الكبدي.

**• الاستقلاب:**

إيمباغليفلوزين: لم يتم اكتشاف أي مستقلبات رئيسية لـ إيمباغليفلوزين في البلازما البشرية، وكانت أكثر المستقلبات وفرةً هي ثلاث مقترنات غلوكورونية.

لينا غلبتين: بعد تناوله عن طريق الفم، تفرز غالبية لينا غلبتين (حوالي ٩٠ ٪) من دون تغيير.

**• الاطراح:**

إيمباغليفلوزين: قدر عمر النصف النهائي لإطراح الإيمباغليفلوزين بـ ١٢,٤ ساعة، وكانت التصفية الفموية الظاهرية ١٠,٦ لتر / ساعة بناءً على تحليل الحرائك الدوائية للمرضى. بعد إعطاء محلول إيمباغليفلوزين عن طريق الفم للأشخاص الأصحاء تم اطراح حوالي ٩٥,٦ ٪ من المادة المنشطة إشعاعياً في البراز (٤١,٢ ٪) أو البول (٥٤,٤ ٪). غالبية الدواء المستردّ في البراز كان عبارة عن الدواء دون تغيير، وكان ما يقارب نصف الدواء الذي تم إفرازه في البول عبارة عن الدواء دون تغيير.

لينا غلبتين: بعد إعطاء جرعة عن طريق الفم من لينا غلبتين إلى الأشخاص الأصحاء، تم اطراح حوالي ٨٥ ٪ من الدواء عن طريق الجهاز المعوي الكبدي (٨٠ ٪) أو البول (٥ ٪) في غضون ٤ أيام من الجرعات. كانت التصفية الكلوية في الحالة المستقرة حوالي ٧٠ مل / دقيقة.

### الاستطبابات:

غلوكوباي بلس هو مزيج من إيمباغليفلوزين و لينا غلبتين يستطب كعامل مساعد للحمية الغذائية و الرياضة في تحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم لدى البالغين الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني عندما يكون العلاج بكل من إيمباغليفلوزين و لينا غلبتين مناسباً.

يستطب الإيمباغليفلوزين لتقليل من خطر الوفاة القلبية الوعائية لدى البالغين المصابين بداء السكري من النوع الثاني و أمراض القلب والأوعية الدموية المؤكدة. ومع ذلك، لم تثبت فعالية هذا المستحضر في الحد من خطر الوفاة القلبية الوعائية لدى البالغين الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية.

### مضادات الاستطباب:

غلوكوباي بلس هو مضاد استطباب لدى المرضى الذين يعانون من:

• الاعتلال الكلوي الشديد، مرض الكلى في المرحلة النهائية، أو غسيل الكلى.

• تاريخ من رد فعل فرط الحساسية الخطير على إيمباغليفلوزين، لينا غلبتين، أو أي من سواغات غلوكوباي بلس مثل التالك، ودمة وعائية، وحالات تقشر الجلد، الشرى، أو فرط نشاط الشعب الهوائية.

### قيود الاستخدام:

• لا ينصح بتناول هذا المستحضر من قبل المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع الأول أو لعلاج الحماض الكيتوني السكري.

• لم تتم دراسة هذا المستحضر لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب البنكرياس. من غير المعروف ما إذا كان المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب البنكرياس معرضون لخطر متزايد للإصابة بالتهاب البنكرياس أثناء استخدام هذا المستحضر.

### الجرعة و طريقة الإعطاء:

الجرعة الموصى بها: الجرعة الموصى بها من غلوكوباي بلس هي ١٠ / ٥ ملغ مرة واحدة يومياً في الصباح، تؤخذ مع أو بدون طعام. لدى المرضى الذين يتحملون هذا المستحضر، يمكن زيادة الجرعة إلى غلوكوباي بلس ٢٥ / ٥ ملغ مرة واحدة يومياً.

لدى المرضى الذين يعانون من نضوب الحجم، يوصى بتصحيح هذه الحالة قبل البدء بالمستحضر.

المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي: ينصح تقييم وظيفة الكلى قبل البدء بالمستحضر وبشكل دوري بعد ذلك. لا ينبغي البدء بالمستحضر لدى المرضى الذين يملكون معدل تصفية كبيبية أقل من ٤٥ مل / دقيقة / ١,٧٣ متر مربع. ليس هناك حاجة لتعديل الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من معدل تصفية كبيبية أعلى من أو يساوي ٤٥ مل / دقيقة / ١,٧٣ متر مربع. يجب إيقاف المستحضر إذا كان معدل التصفية الكبيبية بشكل مستمر أقل من ٤٥ مل / دقيقة / ١,٧٣ متر مربع .

### التأثيرات الجانبية:

التهاب البنكرياس، فشل القلب، انخفاض ضغط الدم، الحماض الكيتوني، إصابة الكلى الحادة، اعتلال في وظائف الكلى، انتان بولي والتهاب الحويضة، نقص السكر في الدم عند الاستخدام المتزامن مع الأنسولين والعوامل المفرزة للأنسولين، التهاب اللفافة الناخر في العجان (غنغرينا فورنييه)، الانتانات الفطرية التناسلية، تفاعلات فرط الحساسية، زيادة (LDL-C) ، الم المفاصل الحاد المسبب للعجز، الفقعان الفقاعي، التهاب المسالك البولية، التهاب البلعوم الأنفي، عدوى الجهاز التنفسي العلوي، إسهال، سعال، الشرى، الوذمة الوعائية، تقشر الجلد المورضي، فرط نشاط الشعب الهوائية ,الألم العضلي،عسر شحميات الدم، ألم مفصلي، نقص السكر في الدم، الزيادة في الهيماتوكريت، وزيادة حمض البول.

### التداخلات الدوائية:

**التداخلات مع إيمباغليفلوزين:**

مدرات البول: أدى التناول المتزامن للإيمباغليفلوزين مع مدرات البول إلى زيادة حجم البول وتواتر الفراغات، مما قد يعزز احتمال نضوب الحجم.

الأنسولين أو العوامل المفرزة للأنسولين: يؤدي التناول المتزامن للإيمباغليفلوزين مع العوامل المفرزة للأنسولين أو الأنسولين إلى زيادة خطر الإصابة بنقص السكر في الدم.

اختبار البول الإيجابي للغلوكوز: لا يوصى بمراقبة السيطرة على سكر الدم عن طريق اختبارات الغلوكوز في البول لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات SGLT2 لأن مثبطات SGLT2 تزيد من إفراز الغلوكوز في البول وتؤدي إلى اختبارات موجبة للغلوكوز في البول. استخدم طرقاً بديلة لمراقبة السيطرة على سكر الدم.

التداخل مع مقاييسة 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG):لا يوصى بمراقبة السيطرة على سكر الدم باستخدام مقاييسة 1,5-AG لأن قياسات 1,5-AG غير موثوق بها في تقييم السيطرة على سكر الدم لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات SGLT2. استخدم طرقاً بديلة لمراقبة السيطرة على سكر الدم .

**التداخلات الدوائية مع لينا غلبتين:**

محرضات إنزيمات P-glycoprotein أو CYP3A4:يخفض ريفامبين التعرض لـ لينا غلبتين، مما يشير إلى أنه قد يتم تقليل فعالية لينا غلبتين عند تناوله بالاشتراك مع محفز قوي لـ P-gp أو CYP3A4 .لذلك، يوصى بشدة باستخدام العلاجات البديلة عندما يتم إعطاء لينا غلبتين مع محرض قوي لـ AP-gp أو CYP3A4.

### الاحتياطات:

التهاب البنكرياس: كانت هناك تقارير ما بعد التسويق عن التهاب بنكرياس حاد، بما في ذلك التهاب البنكرياس القاتل، لدى المرضى الذين يتناولون لينا غلبتين. اخذ الحيطة من علامات وأعراض التهاب البنكرياس المحتملة. إذا اشتبه في حدوث التهاب البنكرياس، فيجب إيقاف غلوكوباي بلس على الفور والبدء في التدبير المناسب. من غير المعروف ما إذا كان المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب البنكرياس معرضون لخطر متزايد للإصابة بالتهاب البنكرياس أثناء استخدام المستحضر.

فشل القلب: لوحظ وجود علاقة بين العلاج بمثبط DPP-4 وفشل القلب في تجارب لدوائين آخرين من زمرة مثبطات الـ DPP-4. أقيمت هذه التجارب على مرضى يعانون من مرض السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية. النظر في مخاطر وفوائد استخدام هذا المستحضر قبل بدء العلاج لدى المرضى المعرضين لخطر فشل القلب.

انخفاض ضغط الدم: يسبب الإيمباغليفلوزين تقلص حجم داخل الأوعية الدموية. قد يحدث انخفاض ضغط الدم العرضي بعد بدء العلاج بإيمباغليفلوزين وخاصة لدى المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي، كبار السن، المرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم الانقباضي، و المرضى الذين يستخدمون مدرات البول. قبل البدء بالمستحضر، يجب القيام بتقييم تقلص الحجم و تصحيح الحجم إذا تمت الإشارة إلى ذلك.

الحماض الكيتوني: أكدت التقارير حالات من الحماض الكيتوني، وهي حالة خطيرة مهدد للحياة وتتطلب دخول المستشفى بشكل عاجل , في مراقبة ما بعد التسويق لدى المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع الأول والنوع الثاني الذين يتلقون مثبطات الناقلات المشتركة للغلوكوز و الصوديوم -٢ (SGLT2) ، بما في ذلك إيمباغليفلوزين. تم الإبلاغ عن حالات قاتلة من الحماض الكيتوني لدى المرضى الذين يتناولون إيمباغليفلوزين. لم يستطب هذا المستحضر لعلاج مرضى السكري من النوع الأول. قبل البدء بهذا المستحضر، يجب اعتبار العوامل في تاريخ المريض التي قد تؤهب لداء الحماض الكيتوني بما في ذلك نقص الأنسولين البنكرياسي لأي سبب، تقييد السعرات الحرارية، وتعاطي الكحول. بالنسبة للمرضى الذين عولجوا بهذا المستحضر، يجب النظر في مراقبة الحماض الكيتوني و الأيقاف المؤقت للمستحضر في الحالات السريرية المعروفة بكونها مؤهبة للحماض الكيتوني (على سبيل المثال، الصيام المطول بسبب المرض الحاد أو الجراحة).

إصابة الكلى الحادة و اعتلال وظائف الكلى: يسبب إيمباغليفلوزين تقلص الحجم داخل الأوعية الدموية [انظر انخفاض ضغط الدم] ويمكن أن يسبب اعتلال كلوي. كانت هناك تقارير ما بعد التسويق عن إصابة كلوية حادة، بعضها يحتاج إلى دخول المستشفى و غسيل الكلى، لدى المرضى الذين يتلقون مثبطات SGLT2، بما في ذلك إيمباغليفلوزين ؛ تضمنت بعض التقارير المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٦٥ عاماً. قبل البدء بهذا المستحضر، ضع في اعتبارك العوامل التي قد تعرّض المرضى لإصابة الكلوية الحادة بما في ذلك نقص حجم الدم، القصور الكلوي المزمن، فشل القلب الاحتقاني والأدوية المصاحبة (مدرات البول، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية). ضع في اعتبارك الإيقاف المؤقت للمستحضر في أي حالة يتم فيها تخفيض التناول عن طريق الفم (مثل المرض الحاد أو الصيام) أو فقدان السوائل (مثل أمراض الجهاز الهضمي أو التعرض المفرط للحرارة) ؛ مراقبة المرضى من اجل علامات وأعراض الإصابة الكلوية الحادة. في حالة حدوث إصابة كلوية حادة، إيقاف تناول المستحضر على الفور و بدء العلاج.

يزيد إيمباغليفلوزين من كرياتينين الدم ويقلل من معدل التصفية الكبيبية. المرضى الذين يعانون من نقص حجم الدم قد يكونون أكثر عرضة لهذه التغييرات. يمكن أن يحدث خلل في وظائف الكلى بعد البدء بالمستحضر يوصى بمراقبة وظائف الكلى بشكل متكرر لدى المرضى الذين يعانون من معدل تصفية كبيبية أقل من ٦٠ مل / دقيقة / ١,٧٣ متر مربع، لا ينصح باستخدام المستحضر عندما يكون معدل التصفية الكبيبية (eGFR) أقل من ٤٥ مل / دقيقة / ١,٧٣ متر مربع و هو مضاد استطباب لدى المرضى الذين يعانون من معدل تصفية كبيبية أقل من ٣٠ مل / دقيقة / ١,٧٣ متر مربع.

الانتان البولي والتهاب الحويضة والكلية: كانت هناك تقارير ما بعد التسويق عن انتانات المسالك البولية الخطيرة، بما في ذلك الانتان البولي والتهاب الحويضة والكلية التي تتطلب دخول المستشفى للمرضى الذين يتلقون مثبطات SGLT2، بما في ذلك إيمباغليفلوزين. يزيد العلاج بمثبطات SGLT2 من خطر الإصابة بانتانات المسالك البولية. تقييم المرضى لمعرفة علامات وأعراض انتانات المسالك البولية وعلاجها على الفور، إذا لزم الأمر.

نقص السكر في الدم مع الاستخدام المتزامن للأنسولين و العوامل المفرزة للأنسولين: من المعروف أن الأنسولين و مفرزات الأنسولين يسببان نقص السكر في الدم. ارتبط استخدام إيمباغليفلوزين أو لينا غلبتين بالاشتراك مع العوامل المفرزة للأنسولين (على سبيل المثال، السلفونيل يوريا) أو الأنسولين بارتفاع معدل انخفاض سكر الدم مقارنة مع الدواء الوهمي في تجربة سريرية. لذلك، قد تكون هناك حاجة لجرعة أقل من مفرزات الأنسولين أو الأنسولين لتقليل خطر نقص السكر في الدم عند استخدامه بالمشاركة مع هذا المستحضر.

التهاب اللفافة الناخر للعجان (غنغرينا فورنييه): تم التعرف على تقارير عن التهاب اللفافة الناخر للعجان (غنغرينا فورنييه)، وهي عدوى نخرية نادرة ولكنها خطيرة وتهدد الحياة وتتطلب تدخل جراحي عاجل، في مراقبة ما بعد التسويق لدى المرضى الذين يعانون من داء السكري الذين يتلقون مثبطات SGLT2، بما في ذلك إيمباغليفلوزين. تم الإبلاغ عن حالات في كل من الإناث والذكور. وشملت النتائج الخطيرة العلاج في المستشفيات، والعمليات الجراحية المتعددة، والموت.

يجب تقييم المرضى الذين عولجوا بهذا المستحضر الذين يعانون من ألم أو مضض، حُمامى، تورم في منطقة الأعضاء التناسلية أو منطقة العجان، إلى جانب حمى أو توعك، بسبب التهاب اللفافة الناخر. في حالة الاشتباه، البدء بالعلاج فوراً باستخدام المضادات الحيوية واسعة الطيف، وإذا لزم الأمر، الانصار الجراحي. إيقاف المستحضر، ورصد مستويات السكر في الدم عن كثب ، وتوفير العلاج البديل المناسب للسيطرة على نسبة السكر في الدم

الانتانات الفطرية التناسلية: يزيد الإيمباغليفلوزين من خطر الانتانات الفطرية التناسلية. كان المرضى الذين لديهم تاريخ من الانتانات الفطرية التناسلية المزمنة أو المتكررة أكثر عرضة لتطوير الانتانات الفطرية التناسلية. يجب الرصد والعلاج حسب الاقتضاء.

تفاعلات فرط الحساسية: كانت هناك تقارير ما بعد التسويق عن تفاعلات فرط الحساسية الخطيرة لدى المرضى الذين عولجوا بـ لينا غلبتين (أحد مكونات هذا المستحضر). تتضمن هذه التفاعلات التأق، الوذمة الوعائية، وحالات تقشر الجلد. حدثت هذه التفاعلات خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد بدء العلاج باستخدام لينا غلبتين، مع حدوث بعض التقارير بعد الجرعة الأولى.

تم الإبلاغ عن وذمة وعائية أيضاً مع مثبطات ديبيبتيديل بيتيداز-٤ (DPP-4)أخرى، يجب توخي الحذر لدى المريض الذي لديه تاريخ من وذمة وعائية مترافقة مع تناول مثبط DPP-4 آخر لأنه من غير المعروف ما إذ سيكون هؤلاء المرضى عرضة للوذمة الوعائية مع هذا المستحضر.

كانت هناك تقارير ما بعد التسويق عن تفاعلات فرط الحساسية الخطيرة، (على سبيل المثال، وذمة وعائية) لدى المرضى الذين عولجوا بـ إيمباغليفلوزين (واحد من مكونات المستحضر) .في حالة حدوث تفاعل فرط الحساسية، يجب إيقاف استخدام هذا المستحضر، و العلاج على الفور وفقاً لمعايير الرعاية، والمراقبة حتى زوال العلامات والأعراض.

هذا المستحضر هو مضاد استطباب لدى المرضى الذين يعانون من ردود فعل فرط الحساسية الخطيرة السابقة لـ لينا غلبتين أو إيمباغليفلوزين.

زيادة (LDL-C): يمكن أن تحدث الزيادات في LDL-C مع إيمباغليفلوزين. يجب المراقبة و العلاج كما هو مناسب.

ألم مفاصل حاد و مسبب للعجز: كانت هناك تقارير ما بعد التسويق عن ألم مفصلي شديد و مسبب للعجز لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات -DPP-4 تباينت مدة ظهور الأعراض التالية لبدء العلاج الدوائي من يوم إلى سنوات. اختبر المرضى تخفيف للأعراض عند التوقف عن تناول الدواء. عانت مجموعة فرعية من المرضى من تكرار الأعراض عند إعادة بدء نفس الدواء أو مثبط DPP-4 مختلف. النظر كسبب محتمل لألام المفاصل الشديدة ووقف الدواء إذا كان ذلك مناسباً.

الفقعان الفقاعي: تم الإبلاغ عن حالات ما بعد التسويق لحالات فقعان الفقاعي التي تتطلب دخول المستشفى باستخدام مثبط DPP-4. في الحالات المبلغ عنها، تعافى المرضى عادة مع العلاج المثبط للمناعة الجهازي او الموضعي و إيقاف مثبط DPP-4. اخبار المرضى بالإبلاغ عن ظهور بثور أو تآكل أثناء تلقي هذا المستحضر. في حالة الاشتباه بالفقعان الفقاعي، يجب إيقاف هذا المستحضر و الإحالة إلى طبيب الأمراض الجلدية للتشخيص والعلاج المناسب.

نتائج الأوعية الدموية الكبيرة :لم تكن هناك دراسات سريرية تعطي أدلة قاطعة على الحد من مخاطر الأوعية الدموية الكبيرة باستخدام هذا المستحضر.

التهاب البنكرياس: إبلاغ المرضى بأنه قد تم الإبلاغ عن التهاب البنكرياس الحاد خلال استخدام ما بعد التسويق لـ لينا غلبتين. أبلغ المرضى أن استمرار ألم البطن الشديد، الذي يمتد أحياناً الى الظهر، والذي قد يكون أو لا يكون مصحوباً بالتقيؤ، هو أحد الأعراض المميزة لالتهاب البنكرياس الحاد. يجب إيقاف هذا المستحضر فوراً والاتصال بالطبيب في حالة حدوث ألم بطني شديد مستمر.

فشل القلب: إبلاغ المرضى بعلامات وأعراض فشل القلب. قبل البدء بهذا المستحضر، يجب أن يُسأل المرضى عن تاريخ فشل القلب أو عوامل الخطر الأخرى لفشل القلب بما في ذلك الاعتلال الكلوي المتوسط إلى الشديد. اطلب من المرضى الاتصال بمزود الرعاية الصحية في أقرب وقت ممكن إذا عانوا من أعراض فشل القلب، بما في ذلك زيادة ضيق التنفس أو الزيادة السريعة في الوزن أو تورم القدمين.

نقص سكر الدم: أبلغ المرضى أن نسبة الإصابة بنقص السكر في الدم تزداد عند إضافة عقار إيمباغليفلوزين أو لينا غلبتين أو هذا المستحضر إلى سلفونيل يوريا أو الأنسولين وأنه قد تكون هناك حاجة لجرعة أقل من السلفونيل يوريا أو الأنسولين لتقليل خطر نقص السكر في الدم.

انخفاض ضغط الدم: إخبار المرضى أن انخفاض ضغط الدم قد يحدث مع هذا المستحضر ونصحهم بالاتصال بمزود الرعاية الصحية إذا عانوا من هذه الأعراض. إبلاغ المرضى بأن الجفاف قد يزيد من خطر انخفاض ضغط الدم، و أن يتناولوا كمية كافية من السوائل.

الحماض الكيتوني: إبلاغ المرضى أن الحماض الكيتوني هو حالة خطيرة تهدد الحياة. تم الإبلاغ عن حالات من الحماض الكيتوني أثناء استخدام إيمباغليفلوزين. اطلب من المرضى فحص الكيتونات (عند الإمكان) في حالة حدوث أعراض تتفق مع الحماض الكيتوني حتى لو لم يرتفع مستوى السكر في الدم. في حالة حدوث أعراض الحماض الكيتوني (بما في ذلك الغثيان والقيء وآلام البطن والتعب والتنفس الشاق)، إرشاد المرضى لإيقاف مستحضر وطلب المشورة الطبية على الفور.

إصابة الكلى الحادة: أبلغ المرضى أن إصابة الكلى الحادة قد تم الإبلاغ عنها أثناء استخدام إيمباغليفلوزين. يجب إرشاد المرضى للحصول على المشورة الطبية على الفور إذا كانوا قد قللوا من تناول الطعام عن طريق الفم (بسبب المرض الحاد أو الصيام) أو زيادة فقدان السوائل (بسبب القيء أو الإسهال أو التعرض المفرط للحرارة)، حيث قد يكون من المناسب التوقف مؤقتاً عن استخدام هذا المستحضر في تلك الحالات.

انتانات المسالك البولية الخطيرة: أخبر المرضى عن احتمال حدوث انتانات في المسالك البولية، والتي قد تكون خطيرة. تزويدهم بمعلومات عن أعراض انتانات المسالك البولية. تقديم المشورة لهم لطلب المشورة الطبية في حالة حدوث مثل هذه الأعراض.

التهاب اللفافة الناخر للعجان (غنغرينا فورنييه): إبلاغ المرضى أن الالتهابات الناخرة في العجان (غرغرينا فورنييه) حدثت مع إيمباغليفلوزين، أحد مكونات هذا المستحضر. إرشاد المرضى إلى التماس العناية الطبية على الفور إذا ما أصيبوا بألم أو مضض أو احمرار أو تورم في الأعضاء التناسلية أو المنطقة من الأعضاء التناسلية إلى المستقيم، إلى جانب حمى أعلى من ١٠٠,٤° فهرنهايت أو توعك.

الانتانات الفطرية التناسلية للإناث (على سبيل المثال، التهاب الفرج والمهبل): اخبار المرضى الإناث أن العدوى الفطرية المهبلية قد تحدث وتزويدهم بمعلومات عن علامات وأعراض العدوى الفطرية المهبلية. تقديم المشورة لهم عن خيارات العلاج و متى عليهم الحصول على المشورة الطبية.

الانتانات الفطرية التناسلية لدى الذكور (على سبيل المثال، التهاب الحشفة أو التهاب القُلْفَة و الحشفة): إبلاغ المرضى الذكور أن الانتان الفطري في القضيب (مثل التهاب الحشفة أو التهاب القُلْفَة و الحشفة) قد تحدث، خاصة لدى الذكور غير المختونين والمرضى الذين يعانون من انتانات مزمنة ومتكررة. تزويدهم بمعلومات عن علامات وأعراض التهاب الحشفة والتهاب القُلْفَة و الحشفة(طفح جلدي أو احمرار في حشفة القضيب أو القلفة). تقديم المشورة لهم عن خيارات العلاج و متى يجب الحصول على المشورة الطبية.

تفاعلات فرط الحساسية: أبلغ المرضى أن ردود الفعل التحسسية الخطيرة، مثل التاق، الوذمة الوعائية، وأمراض الجلد التقشرية، قد تم الإبلاغ عنها أثناء استخدام لينا غلبتين أو إيمباغليفلوزين بعد التسويق، وهي من مكونات هذا المستحضر. في حالة حدوث أعراض التهاب الحساسية (مثل الطفح، تقشر الجلد، الشرى، تورم الجلد، أو تورم الوجه، الشفاه، اللسان، الحلق التي قد يسبب صعوبة في التنفس أو البلع)، يجب على المرضى التوقف عن تناول المستحضر وطلب المشورة الطبية على الفور.

ألم المفاصل الحاد و المسبب للعجز: إبلاغ المرضى أن آلام المفاصل الحادة و المسببة للعجز قد تحدث مع هذه الفئة من الأدوية. يمكن أن يتراوح وقت ظهور الأعراض من يوم إلى آخر. على المرضى طلب المشورة الطبية في حالة حدوث ألم شديد في المفاصل.

الفقعان الفقاعي: أبلغ المرضى أن الفقعان الفقاعي قد يحدث مع هذه الفئة من الأدوية. على المرضى طلب المشورة الطبية في حالة حدوث بثور أو تآكل.

الفحوص المخبرية: إبلاغ المرضى أنه يجب تقييم وظيفة الكلى قبل البدء بالمستحضر ومراقبتها بشكل دوري بعد ذلك. ابلاغ المرضى أنه من المتوقع ارتفاع نسبة الغلوكوز في تحليل البول عند تناول هذا المستحضر. يجب مراقبة الاستجابة لجميع علاجات السكري عن طريق القياسات الدورية لمستويات السكر في الدم و HbA1c، بهدف خفض هذه المستويات نحو المعدل الطبيعي. يعد الهيموغلوبين A1c مفيداً بشكل خاص في تقييم السيطرة على نسبة السكر في الدم على المدى الطويل.

**الحمل:** البيانات المحدودة المتوفرة مع هذا المستحضر أو لينا غلبتين أو إيمباغليفلوزين عند النساء الحوامل ليست كافية لتحديد الخطر المرتبط بالداء بالنسبة للعيوب الخلقية الرئيسية والإجهاض. هناك مخاطر على الأم والجنين مرتبطة بسكري ضعيف السيطرة في فترة الحمل. استناداً إلى البيانات الحيوانية التي تظهر تأثيرات كلوية ضارة، من إيمباغليفلوزين، لا ينصح باستخدام هذا المستحضر خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل .

**الرضاعة:** لا توجد معلومات بخصوص وجود هذا المستحضر، أو مكوناته الفردية في حليب الأم، أو التأثيرات على الرضيع، أو التأثيرات على إنتاج الحليب. يتواجد إيمباغليفلوزين و لينا غلبتين في حليب الفئران. نظراً لاحتمالية حدوث ردود فعل سلبية خطيرة عند الرضيع ، بما في ذلك إمكانية التأثير على نمو الكلى بعد الولادة، ننصح المرضى بعدم استخدام هذا المستحضر أثناء الرضاعة الطبيعية.

**الاعتلال الكلوي:** انخفضت فوائد خفض نسبة الغلوكوز في الدم للإيمباغليفلوزين ٢٥ ملغ لدى المرضى الذين يعانون من تدهور وظائف الكلى.

**الإعتلال الكبدي:** يمكن استخدام هذا المستحضر لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي.

**فرط الجرعة:** في حالة فرط الجرعة من هذا المستحضر، الاتصال بمركز مراقبة السموم. استخدام التدابير الداعمة المعتادة (على سبيل المثال، إزالة المواد غير الممتصة من الجهاز الهضمي، واستخدام المراقبة السريرية، والمعالجة الداعمة) على النحو الذي تمليه الحالة السريرية للمريض. لم تتم دراسة إزالة إيمباغليفلوزين عن طريق غسيل الكلى، ومن غير المرجح إزالة لينا غلبتين بواسطة غسيل الكلى أو غسيل الكلى البريتواني.

**شروط الحفظ:** يحفظ في درجة حرارة الغرفة، ١٥° - ٣٠° م

**التعبئة:** علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد (3) وكل بليستر يحوي ١٠ مضغوطات ملبسة بالفيلم.

| إن هـذا دواء |
|---|
| - الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.<br>- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.<br>- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.<br>- لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.<br>- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب. |
| لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال<br>( مجلس وزراء الصحة العرب ) ( اتحاد الصيادلة العرب ) |


إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٣٣ ٩٦٣ ٨٦٧٣٩٤١+ فاكس: ٣٣ ٩٦٣ ٨٦٧٣٩٤٣+
HAMA PHARMA

# GLUCOBYE PLUS (Film-Coated Tablets)

**Empagliflozin + Linagliptin (10 /5 mg and 25 /5 mg)**

## COMPOSITION AND EXCIPIENTS:

Each film-coated tablet contains:
Empagliflozin 10 mg, Linagliptin 5 mg
Or Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg
**Excipients**: Mannitol, Pregelatinized starch, Corn starch, Copovidone, Crospovidone, Talc, Magnesium stearate, Hypromellose, Titanium dioxide, PEG .

## MECHANISM OF ACTION:

Glucobye Plus combines 2 anti-hyperglycemic agents with complementary mechanisms of action to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, and Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor.

Empagliflozin: Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. Empagliflozin is an inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, empagliflozin reduces renal reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion.

Linagliptin :Linagliptin is an inhibitor of DPP-4, an enzyme that degrades the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Thus, Linagliptin increases the concentrations of active incretin hormones, stimulating the release of insulin in a glucose-dependent manner and decreasing the levels of glucagon in the circulation.

## PHARMACOKINETICS:

**• Absorption*:***

Empagliflozin: After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin were reached at 1.5 hours post-dose. Administration of25 mg empagliflozin after intake of a high-fat and high-calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C.max decreased by approximately 37%, compared to fasted condition.

Linagliptin: The absolute bioavailability of Linagliptin is approximately 30%. High-fat meal reduced C.max by 15% and increased AUC by 4%; this effect is not clinically relevant. Linagliptin may be administered with or without food.

**• Distribution**

Empagliflozin: The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 L based on a population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy subjects, the red blood cell partitioning was approximately 36.8% and plasma protein binding was 86.2%.

Linagliptin: Protein binding of Linagliptin is concentration-dependent, decreasing from about 99% at 1 nmol/L to 75% to 89% at ≥30 nmol/L, reflecting saturation of binding to DPP-4 with increasing concentration of Linagliptin. At high concentrations, where DPP-4 is fully saturated, 70% to 80% of Linagliptin remains bound to plasma proteins and 20% to 30% is unbound in plasma. Plasma binding is not altered in patients with renal or hepatic impairment.

**• Metabolism*:***

Empagliflozin: No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates .

Linagliptin: Following oral administration, the majority (about 90%) of Linagliptin is excreted unchanged.

**• Elimination:**

Empagliflozin: The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy subjects, approximately 95.6% of the drug-related radioactivity was eliminated in feces (41.2%) or urine (54.4%). The majority of drug-related radioactivity recovered in feces was unchanged parent drug and approximately half of drug-related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Linagliptin: Following administration of an oral [14C]-Linagliptin dose to healthy subjects, approximately 85% of the administered radioactivity was eliminated via the enterohepatic system (80%) or urine (5%) within 4 days of dosing. Renal clearance at steady state was approximately 70 mL/min.

## INDICATIONS:

Glucobye Plus is a combination of empagliflozin and Linagliptin indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both empagliflozin and Linagliptin is appropriate.

Empagliflozin is indicated to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. However, the effectiveness of this product on reducing the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease has not been established.

## CONTRAINDICATIONS:

Glucobye Plus is contraindicated in patients with:

• Severe renal impairment, end-stage renal disease, or dialysis .

• A history of serious hypersensitivity reaction to empagliflozin, Linagliptin, or any of the excipients in Glucobye Plus such as anaphylaxis, angioedema, exfoliative skin conditions, urticaria, or bronchial hyper-reactivity.

## LIMITATIONS OF USE:

This product is not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis .

This product has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using this product .

## DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Recommended Dosage: The recommended dose of Glucobye Plus is 10/5 mg once daily in the morning, taken with or without food. In patients tolerating this product, the dose may be increased to Glucobye Plus 25 /5 mg once daily.

In patients with volume depletion, correcting this condition prior to initiation of this product is recommended.

Patients With Renal Impairment: Assessment of renal function is recommended prior to initiation of this product and periodically thereafter. this product should not be initiated in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m².

No dose adjustment is needed in patients with an eGFR greater than or equal to 45 mL/min/1.73 m².

this product should be discontinued if eGFR is persistently less than 45 mL/min/1.73 m².

## SIDE EFFECTS:

Pancreatitis, Heart Failure, Hypotension, Ketoacidosis, Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function, Urosepsis and Pyelonephritis, Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues, Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier›s Gangrene), Genital Mycotic Infections, Hypersensitivity Reactions, Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), Severe and Disabling Arthralgia, Bullous Pemphigoid, Urinary tract infection, Nasopharyngitis, Upper respiratory tract infection, diarrhea ,cough, urticaria, angioedema, localized skin exfoliation, bronchial hyper-reactivity and myalgia ,dyslipidemia , arthralgia, Hypoglycemia, Increase in Hematocrit, Increase in Uric Acid.

## DRUG INTERACTIONS:

**Drug Interactions with Empagliflozin:**

Diuretics: Coadministration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion .

Insulin Or Insulin Secretagogues: Coadministration of empagliflozin with insulin or insulin secretagogues increases the risk for hypoglycemia .

Positive Urine Glucose Test: Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors as SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests. Use alternative methods to monitor glycemic control.

Interference With 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay: Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.

**Drug Interactions With Linagliptin:**

Inducers Of P-glycoprotein Or CYP3A4 Enzymes: Rifampin decreased Linagliptin exposure, suggesting that the efficacy of Linagliptin may be reduced when administered in combination with a strong P-gp or CYP3A4 inducer. Therefore, use of alternative treatments is strongly recommended when Linagliptin is to be administered with a strong P-gp or CYP3A4 inducer.

## PRECAUTIONS*:*

Pancreatitis: There have been post-marketing reports of acute pancreatitis, including fatal pancreatitis, in patients taking Linagliptin. Take careful notice of potential signs and symptoms of pancreatitis. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue Glucobye Plus and initiate appropriate management. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using this product.

Heart Failure: An association between DPP-4 inhibitor treatment and heart failure has been observed in cardiovascular outcomes trials for two other members of the DPP-4 inhibitor class. These trials evaluated patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Consider the risks and benefits of this product prior to initiating treatment in patients at risk for heart failure.

Hypotension: Empagliflozin causes intravascular volume contraction. Symptomatic hypotension may occur after initiating empagliflozin particularly in patients with renal impairment, the elderly, in patients with low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Before initiating this product, assess for volume contraction and correct volume status if indicated.

Ketoacidosis: Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in post-marketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including empagliflozin. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking empagliflozin. this product is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus.

Before initiating this product, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse. In patients treated with this product consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing this product in clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or surgery).

Acute Kidney Injury And Impairment In Renal Function: Empagliflozin causes intravascular volume contraction [see Hypotension] and can cause renal impairment . There have been post-marketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin; some reports involved patients younger than 65 years of age.

Before initiating this product, consider factors that may predispose patients to acute kidney injury including hypovolemia, chronic renal insufficiency, congestive heart failure and concomitant medications (diuretics, ACE inhibitors, ARBs, NSAIDs). Consider temporarily discontinuing this product in any setting of reduced oral intake (such as acute illness or fasting) or fluid losses (such as gastrointestinal illness or excessive heat exposure); monitor patients for signs and symptoms of acute kidney injury. If acute kidney injury occurs, discontinue this product promptly and institute treatment.

Empagliflozin increases serum creatinine and decreases eGFR. Patients with hypovolemia may be more susceptible to these changes. Renal function abnormalities can occur after initiating this product ,more frequent renal function monitoring is recommended in patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m². Use of this product is not recommended when eGFR is persistently less than 45 mL/min/1.73 m² and is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m².

Urosepsis And Pyelonephritis: There have been post-marketing reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. Treatment with SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated .

Hypoglycemia With Concomitant Use With Insulin And Insulin Secretagogues: Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The use of empagliflozin or Linagliptin in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin was associated with a higher rate of hypoglycemia compared with placebo in a clinical trial. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with this product.

Necrotizing Fasciitis Of The Perineum (Fournier's Gangrene): Reports of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene), a rare but serious and life-threatening necrotizing infection requiring urgent surgical intervention, have been identified in post-marketing surveillance in patients with diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. Cases have been reported in both females and males. Serious outcomes have included hospitalization, multiple surgeries, and death.

Patients treated with this product presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise, should be assessed for necrotizing fasciitis. If suspected, start treatment immediately with broad-spectrum antibiotics and, if necessary, surgical debridement. Discontinue this product, closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control.

Genital Mycotic Infections: Empagliflozin increases the risk for genital mycotic infections. Patients with a history of chronic or recurrent genital mycotic infections were more likely to develop genital mycotic infections. Monitor and treat as appropriate.

Hypersensitivity Reactions: There have been post-marketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with Linagliptin (one of the components of this product). These reactions include anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions. Onset of these reactions occurred within the first 3 months after initiation of treatment with Linagliptin, with some reports occurring after the first dose.

Angioedema has also been reported with other dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Use caution in a patient with a history of angioedema to another DPP-4 inhibitor because it is unknown whether such patients will be predisposed to angioedema with this product.

There have been post-marketing reports of serious hypersensitivity reactions, (e.g., angioedema) in patients treated with empagliflozin (one of the components of this product). If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue this product, treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve.

this product is contraindicated in patients with a previous serious hypersensitivity reaction to Linagliptin or empagliflozin .

Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C): Increases in LDL-C can occur with empagliflozin. Monitor and treat as appropriate.

Severe And Disabling Arthralgia: There have been post-marketing reports of severe and disabling arthralgia in patients taking DPP-4 inhibitors. The time to onset of symptoms following initiation of drug therapy varied from one day to years. Patients experienced relief of symptoms upon discontinuation of the medication. A subset of patients experienced a recurrence of symptoms when restarting the same drug or a different DPP-4 inhibitor. Consider as a possible cause for severe joint pain and discontinue drug if appropriate.

Bullous Pemphigoid: Post-marketing cases of bullous pemphigoid requiring hospitalization have been reported with DPP-4 inhibitor use. In reported cases, patients typically recovered with topical or systemic immunosuppressive treatment and discontinuation of the DPP-4 inhibitor. Tell patients to report development of blisters or erosions while receiving this product. If bullous pemphigoid is suspected, this product should be discontinued and referral to a dermatologist should be considered for diagnosis and appropriate treatment.

Macrovascular Outcomes: There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with this product.

Pancreatitis: Inform patients that acute pancreatitis has been reported during post-marketing use of Linagliptin. Inform patients that persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back, which may or may not be accompanied by vomiting, is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Instruct patients to discontinue this product promptly and contact their physician if persistent severe abdominal pain occurs .

Heart Failure: Inform patients of the signs and symptoms of heart failure. Before initiating this product, patients should be asked about a history of heart failure or other risk factors for heart failure including moderate to severe renal impairment. Instruct patients to contact their healthcare provider as soon as possible if they experience symptoms of heart failure, including increasing shortness of breath, rapid increase in weight or swelling of the feet .

Hypoglycemia: Inform patients that the incidence of hypoglycemia is increased when empagliflozin, Linagliptin, or this product is added to a sulfonylurea or insulin and that a lower dose of the sulfonylurea or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia.

Hypotension: Inform patients that hypotension may occur with this product and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms .Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to have adequate fluid intake.

Ketoacidosis: Inform patients that ketoacidosis is a serious life-threatening condition. Cases of ketoacidosis have been reported during use of empagliflozin. Instruct patients to check ketones (when possible) if symptoms consistent with ketoacidosis occur even if blood glucose is not elevated. If symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness, and labored breathing) occur, instruct patients to discontinue this product and seek medical advice immediately .

Acute Kidney Injury: Inform patients that acute kidney injury has been reported during use of empagliflozin. Advise patients to seek medical advice immediately if they have reduced oral intake (such as due to acute illness or fasting) or increased fluid losses (such as due to vomiting, diarrhea, or excessive heat exposure), as it may be appropriate to temporarily discontinue this product use in those settings.

Serious Urinary Tract Infections: Inform patients of the potential for urinary tract infections, which may be serious. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice if such symptoms occur .

Necrotizing Fasciitis Of The Perineum (Fournier's Gangrene): Inform patients that necrotizing infections of the perineum (Fournier's gangrene) have occurred with empagliflozin, a component of this product. Counsel patients to promptly seek medical attention if they develop pain or tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum, along with a fever above 100.4°F or malaise.

Genital Mycotic Infections In Females (e.g., Vulvovaginitis): Inform female patients that vaginal yeast infections may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infections. Advise them of treatment options and when to seek medical advice .

Genital Mycotic Infections In Males (e.g., Balanitis or Balanoposthitis): Inform male patients that yeast infection of penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in uncircumcised males and patients with chronic and recurrent infections. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice.

Hypersensitivity Reactions: Inform patients that serious allergic reactions, such as anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions, have been reported during post-marketing use of Linagliptin or empagliflozin, components of this product. If symptoms of allergic reactions (such as rash, skin flaking or peeling, urticaria, swelling of the skin, or swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing) occur, patients must stop taking this product and seek medical advice promptly.

Severe And Disabling Arthralgia: Inform patients that severe and disabling joint pain may occur with this class of drugs. The time to onset of symptoms can range from one day to years. Instruct patients to seek medical advice if severe joint pain occurs.

Bullous Pemphigoid: Inform patients that bullous pemphigoid may occur with this class of drugs. Instruct patients to seek medical advice if blisters or erosions occur.

Laboratory Tests: Inform patients that renal function should be assessed prior to initiation of this product and monitored periodically thereafter**.** Inform patients that elevated glucose in urinalysis is expected when taking this product. Inform patients that response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of blood glucose and HbA1c levels, with a goal of decreasing these levels toward the normal range. Hemoglobin A1c is especially useful for evaluating long-term glycemic control.

**PREGNANCY**: The limited available data with this product, Linagliptin, or empagliflozin in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy. Based on animal data showing adverse renal effects, from empagliflozin, this product is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

**LACTATION**: There is no information regarding the presence of this product, or its individual components in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Empagliflozin and Linagliptin are present in rat milk . Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, including the potential for empagliflozin to affect postnatal renal development, advise patients that use of this product is not recommended while breastfeeding.

**RENAL IMPAIRMENT:** The glucose lowering benefit of empagliflozin 25 mg decreased in patients with worsening renal function.

**HEPATIC IMPAIRMENT:** this product may be used in patients with hepatic impairment.

**OVERDOSE:** In the event of an overdose with this product, contact the Poison Control Center. Employ the usual supportive measures (e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive treatment) as dictated by the patient's clinical status. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied, and removal of Linagliptin by hemodialysis or peritoneal dialysis is unlikely.

**STORAGE CONDITIONS:** Store at room temperature, 15º – 30º C.

**PACKAGING:** 3 blisters, each contains 10 film-coated tablets/carton box.

**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)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA