

– HAMAPHARMA/LEAF/ GLUCOBYE 5mg FCT size (230x160mm)

– Create 4.11.2018/F12.11.2018/

## GLUCOBYE (Film-Coated Tablets)

### (Linagliptin 5 mg)

#### COMPOSITION AND EXCIPIENTS:

Each film-coated tablet contains: Linagliptin (Free Base) 5 mg.

**Excipients:** mannitol, pregelatinized starch, corn starch, copovidone, and magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol, and red ferric oxide.

**MECHANISM OF ACTION:** Linagliptin is an inhibitor of the enzyme DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) an enzyme which is involved in the inactivation of the incretin hormones GLP-1 and GIP (glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide). These hormones are rapidly degraded by the enzyme DPP-4. GLP-1 and GIP increase insulin biosynthesis and secretion from pancreatic beta cells in the presence of normal and elevated blood glucose levels.

Furthermore, GLP-1 also reduces glucagon secretion from pancreatic alpha cells, resulting in a reduction in hepatic glucose output. Linagliptin binds very effectively to DPP-4 in a reversible manner and thus leads to a sustained increase and a prolongation of active incretin levels.

**PHARMACOKINETICS:** The pharmacokinetics of linagliptin has been extensively characterised in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. After oral administration of a 5 mg dose to healthy volunteers or patients, linagliptin was rapidly absorbed, with peak plasma concentrations (median T<sub>max</sub>) occurring 1.5 hours post-dose.

The effective half-life for accumulation of linagliptin, as determined from oral administration of multiple doses of 5 mg linagliptin, is approximately 12 hours. After once daily dosing of 5 mg linagliptin, steady-state plasma concentrations are reached by the third dose. The pharmacokinetics of linagliptin was generally similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes.

#### Absorption:

The absolute bioavailability of linagliptin is approximately 30%. Co-administration of a high-fat meal with linagliptin prolonged the time to reach C<sub>max</sub> by 2 hours and lowered C<sub>max</sub> by 15% but no influence on AUC 0-72h was observed.

Linagliptin may be administered with or without food.

#### Distribution:

As a result of tissue binding, the mean apparent volume of distribution at steady-state following a single 5 mg intravenous dose of linagliptin to healthy subjects is approximately 1110 litres, indicating that linagliptin extensively distributes to the tissues.

#### Biotransformation:

Following a [14C] linagliptin oral 10 mg dose, approximately 5% of the radioactivity was excreted in urine. Metabolism plays a subordinate role in the elimination of linagliptin.

#### Excretion:

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

#### INDICATIONS:

Linagliptin is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control as:

#### Monotherapy:

when metformin is inappropriate due to intolerance, or contraindicated due to renal impairment.

#### combination therapy:

in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes, including insulin, when these do not produce adequate glycaemic control.

#### CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

#### SIDE EFFECTS:

- Hypoglycaemia
- Lipase increased

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS:

**General:** Linagliptin should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

**Hypoglycaemia:** Linagliptin alone showed a comparable incidence of hypoglycaemia to placebo.

In clinical trials of linagliptin as part of combination therapy with medicinal products not known to cause hypoglycaemia (metformin), rates of hypoglycaemia reported with linagliptin were similar to rates in patients taking placebo.

When linagliptin was added to a sulphonylurea, the incidence of hypoglycaemia was increased over that of placebo.

A dose reduction of the sulphonylurea or insulin may be considered.

**Acute pancreatitis:** Use of DPP-4 inhibitors has been associated with a risk of developing acute pancreatitis.

Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, Linagliptin should be discontinued; if caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

**Pregnancy:** The use of linagliptin has not been studied in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harm effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of linagliptin during pregnancy.

**Lactation:** Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of linagliptin/metabolites in milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from linagliptin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefits of therapy for the woman.

**Interactions with other medicinal products and other forms of interaction:**

**Effects of other medicinal products on linagliptin:**

**Rifampicin:** multiple co-administration of 5 mg linagliptin with rifampicin, a potent inducer of P-glycoprotein and CYP3A4, resulted in a 39.6% and 43.8% decreased linagliptin steady-state AUC and C<sub>max</sub>, respectively, and about 30% decreased DPP-4 inhibition. Thus, full efficacy of linagliptin in combination with strong P-gp inducers might not be achieved, particularly if these are administered long-term.

**Ritonavir:** co-administration of a single 5 mg oral dose of linagliptin and multiple 200 mg oral doses of ritonavir, a potent inhibitor of P-glycoprotein and CYP3A4, increased the AUC and C<sub>max</sub> of linagliptin approximately two fold and three fold respectively.

**Metformin:** co-administration of multiple three times daily doses of 850 mg metformin with 10 mg linagliptin once daily did not clinically meaningfully alter the pharmacokinetics of linagliptin in healthy volunteers.

**Sulphonylureas:** the steady-state pharmacokinetics of 5 mg linagliptin was not changed by concomitant administration of a single 1.75 mg dose glibenclamide (glyburide).

**Effects of linagliptin on other medicinal products:** In clinical studies, linagliptin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin or oral contraceptives providing in vivo evidence of a low propensity for cause medicinal product interactions with substrates of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein, and organic cationic transporter (OCT).

**Digoxin:** co-administration of multiple daily doses of 5 mg linagliptin with multiple doses of 0.25 mg digoxin had no effect on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. Therefore, linagliptin is not an inhibitor of P-glycoprotein-mediated transport in vivo.

**Warfarin:** multiple daily doses of 5 mg linagliptin did not alter the pharmacokinetics of S(-) or R(+) warfarin, a CYP2 substrate, administered in a single dose.

**Simvastatin:** multiple daily doses of linagliptin had a minimal effect on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin a sensitive CYP3A4 substrate, in healthy volunteers.

**Oral contraceptives:** co-administration with 5 mg linagliptin did not alter the steady-state pharmacokinetics of levonorgestrel or ethinylestradiol.



#### POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

The dose of linagliptin is 5 mg once daily. When linagliptin is added to metformin, the dose of metformin should be maintained, and linagliptin administered concomitantly.

When linagliptin is used in combination with a sulphonylurea or with insulin, a lower dose of the sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

**Patients with Renal Impairment:** For patients with renal impairment, no dose adjustment for linagliptin is required.

**Patients with Hepatic Impairment:** Pharmacokinetic studies suggest that no dose adjustment is required for patients with hepatic impairment.

**Elderly:** No dose adjustment is necessary based on age. However, clinical experience in patients > 80 years of age is limited and caution should be exercised when treating t population.

**Paediatric population:** The safety and efficacy of linagliptin in children and adolescents has not yet been established. No data are available.

**Method of administration:** The tablets can be taken with or without a meal at any time of the day. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.

#### OVERDOSES:

**Symptoms:** During controlled clinical trials in healthy subjects, single doses of up to 600 mg linagliptin (equivalent to 120 times the recommended dose) were generally well tolerated. There is no experience with doses above 600 mg in humans.

**Therapy:** 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 and institute clinical measures if required.

#### PACKAGING:

2 blisters, each contains 10 film-coated tablets/carton box.

#### STORAGE CONDITIONS:

Store at room temperature, 15° - 30° C, away from moisture and direct light.

Keep out of reach of children.

TPP1802176	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.	
<b>KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN</b>	
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)	

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





الوارفارين: لم تعدل الجرعات اليومية المتعددة من لينياغليبتين ٥ ملغ الحرائك الدوائية للوارفارين (S) أو (R)، والذي هو ركيزة للـ CYP2K المعطاة بجرعة واحدة.

سيمفاستاتين: كان للجرعات اليومية المتعددة من لينياغليبتين تأثيراً أصغرياً على حرائك الحالة الثابتة للسيمفاستاتين، وهو ركيزة حساسة للـ CYP3A4 عند متوطنين أصحاء.

مواعن الحمل الفموية: إن الإعطاء المشترك مع لينياغليبتين ٥ ملغ لم يعدل حرائك الحالة الثابتة للفيونوجيستريل أو إيتينيل ستراتايول.

#### الجرعة وطريقة الاستعمال:

جرعة لينياغليبتين هي ٥ ملغ مرة واحدة يومياً. عند إضافة لينياغليبتين إلى الميتفورمين، يجب المحافظة على جرعة الميتفورمين، وتعطى لينياغليبتين بالمشاركة.

عند استخدام لينياغليبتين بالمشاركة مع السلفونيل يوريا أومع الأسولين، يجب الأخذ بالاعتبار جرعة أخفض من السلفونيل يوريا أو الأسولين لإقصاص خطر انخفاض سكر الدم.

**مرضى الاعتلال الكلوي:** لا يوجد ضرورة لتعديل جرعة لينياغليبتين عند مرضى الاعتلال الكلوي.

**مرضى الاعتلال الكلوي:** تقترح دراسات الحرائك الدوائية بأنه لا حاجة لتعديل الجرعة عند مرضى الاعتلال الكلوي.

**كبار السن:** ليس هناك ضرورة لتعديل الجرعة اعتماداً على السن.

على كل حال، التجارب السريرية عند المرضى بعمر أكبر من ٨٠ سنة محدودة ويجب أخذ الحذر عند معالجة هذه الفئة.

**فئة الأطفال:** لم يثبت بعد أمان وفعالية لينياغليبتين عند الأطفال والبالغين. لا تتوفر أي معلومات.

**طريقة الإعطاء:** يمكن تناول المضغوظات مع أو دون وجبة طعام في أي وقت من اليوم. في حال نسيان جرعة، يجب تناولها بأعسر ما يمكن فور تذكرها. يجب عدم تناول جرعة مضاعفة في نفس الوقت.

**فرط الجرعة:**

**الأعراض:** كانت الجرعات المفرطة التي تصل حتى ٦٠٠ ملغ من لينياغليبتين جيدة التحمل أثناء الدراسات السريرية المضبوطة عند أشخاص أصحاء (ككافى ١٢٠ مرة الجرعة الموصى بها). لا يوجد تجارب على جرعات أعلى من ٦٠٠ ملغ عند البشر.

**العلاج:** في حال حدوث فرط الجرعة، فإنه من المنطقي القيام بالإجراءات الداعمة الاعتيادية مثل، إزالة المادة غير الممتصة من محرضات البروتين المعوي، والقيام بالمراقبة السريرية والبدء بالإجراءات السريرية إن لزم.

**التعبئة:** علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد (٢)، يحوي كل بليستر ١٠ أقراص ملبسة بالفيلم.

**شروط الحفظ:** يحفظ بدرجة حرارة الغرفة، ١٥°-٣٠°م، بعيداً عن الرطوبة والضوء المباشر.

يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.

TPP1802176	إن هذا دواء
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- الدواء مستحضر ولكن ليس كبيره من المستحضرات.</li> <li>- الدواء مستحضر يؤثر على صحته، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.</li> <li>- اتبع بدقة وصلة الطبيب وطريقة الاستعمال المخصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالتوقيت والتصديقات هما الخيوران بالدواء ونقعه وضرره.</li> <li>- لا تتقطع عن العلاج المحدد من تلقاء نفسك.</li> <li>- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.</li> </ul>
	<p>لا تترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال (مجلس وزراء الصحة العربي) (الصيدالصيدال العربي)</p>



هاتف: ٩٦٣ ٣٣ ٨٧٣٩٤١ فاكس: ٩٦٣ ٣٣ ٨٧٣٩٤٢

إنتاج: حماة فارما حماة - سورية

## غلو كوبياي (مضغوظات ملبسة بالفيلم)

(لينياغليبتين ٥ ملغ)

التركيب والسواغات:

تحوي المضغوظة الملبسة بالفيلم الواحدة: لينياغليبتين (أساس حر) ٥ ملغ.

**السواغات:** مانيتول، نشاء مهلم، نشاء الذرة، كوفويدون، ستيرات المغنزوم، هيروميولوز، ثاني أكسيد التيتانيوم، تالك، بولي إيثيلين غليكول، وأكسيد الحديد الأحمر.

**آلية التأثير:** لينياغليبتين هوميط للأزيم ثنائي الببتيديل بيتيداز-٤ والذي هو أيزيم مشارك في تعطيل الهرمونات الصماوية الببتيد-١ شبيه الغلوكاغون وعديد الببتيد شبيه الأسولين المعتمد على الغلوكوز. هذه الهرمونات تتدرك بسرعة بواسطة الأيزيم ثنائي الببتيديل بيتيداز-٤.

يزيد كلاً من الببتيد-١ شبيه الغلوكاغون وعديد الببتيد شبيه الأسولين المعتمد على الغلوكوز الاضطلاع الجوي وإفراز الأسولين من خلايا البنكرياس بينما يوجد المستويات المرتفعة والطبيعية للغلوكوز في الدم.

من ناحية أخرى، ينقص الببتيد شبيه الأسولين إفراز الغلوكاغون من خلايا البنكرياس ألفا مما ينتج عنه تناقص في إنتاج الغلوكوز الكبدية. يرتبط لينياغليبتين بفعالية شديدة إلى ثنائي الببتيديل بيتيداز-٤ بطريقة عكوسة وذلك يؤدي إلى زيادة مديدة وتقلول مستويات الهرمون الفعال.

**الحرائك الدوائية:**

تم وصف الحرائك الدوائية للينياغليبتين بشكل موسع عند أشخاص أصحاء وعند مرضى داء السكري من النمط الثاني.

بعد الإعطاء الفموي لجرعة فموية ٥ ملغ لأشخاص أصحاء أو مرضى، امتص لينياغليبتين بسرعة مع الوصول لقمعة التركيز في البلازما (وسطى الزمن الأعظمي) خلال ١,٥ ساعة بعد الجرعة.

العمر الصفي الفعال لتراكم لينياغليبتين بعد جرعات متعددة من ٥ ملغ لينياغليبتين هو تقريباً ١٢ ساعة. تم الوصول لتراكم الحالة الثابتة من لينياغليبتين عند الجرعة الثالثة بعد الإعطاء اليومي لجرعة واحدة ٥ ملغ.

الحرائك الدوائية للينياغليبتين كانت متشابهة عند الأشخاص الأصحاء وعند مرضى السكري من النمط الثاني.

**الامتصاص:** التوافر الحيوي المطلق للينياغليبتين تقريباً ٣٠٪. أدت مشاركة لينياغليبتين مع وجبة عالية الدسم إلى تقلول زمن الوصول للتركيز الأعظمي بساعتين وتناقص التركيز الأعظمي بـ ١٥٪ دون ملاحظة أي تأثير على المساحة تحت المنحنى ٧٢-٠ ساعة.

يمكن إعطاء لينياغليبتين مع أودون الطعام.

**التوزع:** نتيجة الارتباط بالأنسجة، إن متوسط حجم التوزع الظاهري عند الحالة الثابتة بعد الإعطاء الوريدي لجرعة واحدة ٥ ملغ من لينياغليبتين لأشخاص أصحاء كان ١١١٠ لتر، مما يشير إلى أن لينياغليبتين يتوزع بشدة في الأنسجة.

**الاستحالة البيولوجية:** بعد الإعطاء الفموي لجرعة ١٠ ملغ من لينياغليبتين ذو الكربون الموسوم، تقريباً ٥٪ من الفعالية الاشعاعية طرحت في البول. يلعب الاستقلاب دوراً مؤزساً في إخراج لينياغليبتين.

**الإخراج:**

يتم إخراج حوالي ٨٥٪ من الجرعة المعطاة النشطة إشعاعياً في البراز أوفي البول ٥٪ خلال ٤ أيام من الجرعة وذلك بعد الإعطاء الفموي للينياغليبتين الموسوم بالكربون المشع لأشخاص أصحاء.

التصفية الكلوية عند الحالة الثابتة هو تقريباً (٧٠ مل/دقيقة).

**الاستيعاب:** يستطب لينياغليبتين عند البالغين الذين لديهم السكري من النمط الثاني كمساعد للحمية والتدارين لتحسين ضبط السكري مثل:

**علاج وحيد:** عندما يكون ميتفورمين غير مناسباً بسبب عدم التحمل أولاً يمكن استخدامه بسبب الاعتلال الكلوي.

**علاج مشترك:** بالمشاركة مع أدوية أخرى لعلاج السكري بما فيها الأسولين عندما لا يعطي ضبط كافي للسكر.

**مضادات الاستيعاب:** فرط التحسس للمادة الفعالة أو لأي من السواغات.

**التأثيرات الجانبية:**

- انخفاض سكر الدم.

- زيادة اللياز.

**التحذيرات والاحتياطات:**

**عامة:** يجب عدم استخدام لينياغليبتين عند مرضى الداء السكري من النمط الأول أو لعلاج الحماض الكيتوني السكري.

**انخفاض سكر الدم:** أظهر لينياغليبتين وحده حدوث انخفاض سكر الدم بشكل مشابه للدواء الغفل.

في التجارب السريرية على لينياغليبتين كجزء من علاج مشترك مع أدوية أخرى غير معروفة بتسببها لانخفاض سكر الدم (ميتفورمين)، كانت نسبة انخفاض سكر الدم المسجلة مع لينياغليبتين مشابهة لتلك النسب عند المرضى الذين يتناولون الدواء الغفل.

عند إضافة لينياغليبتين إلى السلفونيل يوريا، زاد حدوث انخفاض سكر الدم أكثر من الغفل.

يمكن أن يؤخذ بالاعتبار إقصاص جرعة السلفونيل يوريا أو الأسولين.

**التهاب البنكرياس الحاد:** تترافق استخدام مثبطات ثنائي الببتيديل بيتيداز-٤ مع خطر تقدم التهاب البنكرياس الحاد.

يجب إعطاء المرضى بالأعراض المميزة لالتهاب البنكرياس الحاد. إن تم الاشتباه بالتهاب البنكرياس الحاد، يجب إيقاف لينياغليبتين، إن تم التأكد من التهاب البنكرياس الحاد فيجب عدم البدء بالينياغليبتين من جديد.

يجب أخذ الحذر عند مرضى سواقي التهاب البنكرياس.

**الحمل:** لم يتم دراسة استخدام لينياغليبتين عند النسوة الحوامل.

لم تشير الدراسات على الحيوان لوجود تأثيرات ضارة مباشرة أو غير مباشرة مع الانتباه للسمية التوالدية.

يفضل تجنب استخدام لينياغليبتين خلال الحمل كإجراء احترازي.

**الإرضاع:** أظهرت البيانات المتوفرة للحرائك الدوائية عند الحيوانات إطارح للينياغليبتين أو مستقبلة في الحليب. لا يمكن استبعاد الخطر على الطفل الرضيع من الثدي. يجب اتخاذ القرار إما بإيقاف الإرضاع أو إيقاف (الاستثناء) عن العلاج بالينياغليبتين مع الأخذ بالحسبان فوائد الإرضاع للطفل وفوائد العلاج للمرأة.

**التداخلات مع أدوية أخرى وأشكال أخرى من التداخل:**

**تأثير الأدوية الأخرى على لينياغليبتين:**

ريفاميسين: الإعطاء المشترك لـ ٥ ملغ لينياغليبتين مع ريفاميسين وهومحرض قوي للبروتين السكري P و CYP3A4 أدى إلى تناقص المساحة تحت المنحنى والتركيز الأعظمي للحالة الثابتة للينياغليبتين بمقدار ٣٩,٦٪، و٤٣,٨٪

على الترتيب، وتناقص تسيب ثنائي الببتيديل بيتيداز-٤. لذلك، قد لا يكون ممكناً تحقيق فعالية كاملة للينياغليبتين عند مشاركته مع محرضات البروتين السكري P القوية، وبشكل خاص إن استخدموا بشكل طويل الأمد.

ريتونايفر: الإعطاء المشترك لجرعة مفردة من لينياغليبتين ٥ ملغ وجرعات فموية متعددة من ريتونايفر ٢٠٠ ملغ وهومحرض قوي للبروتين السكري P و CYP3A4 زاد المساحة تحت المنحنى والتركيز الأعظمي للينياغليبتين تقريباً ضعفين وثلاثة أضعاف على الترتيب.

ميتفورمين: الإعطاء المشترك لجرعات يومية متعددة ثلاث مرات يومياً من ميتفورمين ٨٥٠ ملغ مع ١٠ ملغ لينياغليبتين مرة واحدة يومياً لم يعدل بشكل مجدي سريرياً من الحرائك الدوائية للينياغليبتين عند متوطنين أصحاء.

السلفونيل يوريا: لم تتغير حرائك الحالة الثابتة للينياغليبتين ٥ ملغ عند إعطائها بالمشاركة مع جرعة مفردة ١,٧٥ ملغ غليببيكلاميد (غليبيريد).

**تأثيرات لينياغليبتين على الأدوية الأخرى:**

في الدراسات السريرية، لم يكن للينياغليبتين تأثير سريري واضح على الحرائك الدوائية للميتفورمين، وأغليبيريد، سيمفاستاتين، وإرفارين، ديجوكسين أوامعات الحمل الفموية بما قد دليل في الأحياء على الميل الضعيف لإحداث تداخلات دوائية مع ركازات البروتين السكري P أو CYP3A4 أو CYP2C9 أو CYP2C8

والتواقل العضوية موجبة الشحنة.

الديجوكسين: إن الإعطاء المشترك لجرعات متعددة يومياً من لينياغليبتين ٥ ملغ مع جرعات متعددة من ٠,٢٥ ملغ ديغوكسين لم يكن له تأثير على الحرائك الدوائية للديجوكسين عند المتوطنين الأصحاء. لذلك، لينياغليبتين ليس مثبط للبروتين السكري-P الذي يتوسط النقل في الأحياء.