MERCK

# غلوكوفاج 500 ملغ

## 1. اسم المنتج الدوائي

أقراص غلوكوفاج المغلفة 500 ملغ

## 2. التركيب الكمي والنوعي

يحتوي كل قرص مغلف واحد على 500 ملغ من هيدروكلوريد الميتفورمين بما يعادل 390 ملغ من مادة الميتفورمين.

للاطلاع على قائمة السواغات الكاملة، انظر القسم 6.1.

## 3. الشكل الصيدلاني

أقراص مغلفة.

أقراص مغلفة بيضاء اللون، ومستديرة، ومُحدَّبة

## الخواص الإكلينيكية

### 4.1 دواعي الاستعمال العلاجية

علاج مرض السكري من النوع الثاني (2)، خاصةً المرضى الذين يعانون زيادة الوزن، عندما لا يؤدي العلاج بالنظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية وحده إلى تحكم كاف في مستوى السكر بالدم

- في البالغين، قد يُستخدَم غلوكوفاج بمفرده كعلاج أو مع أدوية أخرى للعلاج عن طريق الفم مضادة لمرض السكرى أو مع الإنسولين
- في الأطفال بدايةً من سن العاشرة (10) والمراهقين، قد يُستخدَم غلوكوفاج بمفرده كعلاج أو مع الإنسولين

تبيّن انخفاض في مضاعفات السكري في مرضى السكري من النوع الثاني البالغين الذين يعانون زيادة الوزن والذين عولجوا بواسطة ميتفورمين بصفته الخط العلاجي الأول بعد فشل النظام الغذائي (انظر القسم 5.1).

### 4.2 الجرعة وطريقة التناول

الجرعة

البالغون ذوي وظائف الكلى الطبيعية (معدل الترشيح الكُبَيبي أكبر من أو يساوي *90* مل/دقيقة)

**العلاج الأُحادي ومع أدوية أخرى عن طريق الفم مضادة لمرض السُكّري**

تبلغ جرعة البداية المعتادة 500 ملغ أو 850 ملغ من هيدروكلوريد الميتفورمين مرتين أو ثلاث مراتٍ في اليوم تُعطى مع الوجبات أو بعدها.

يجب تعديل الجرعة بعد 10 إلى 15 يوماً على أساس قياسات الجلوكوز في الدم. تساعد زيادة الجرعة ببطء إلى تحسين درجة التحمل للمعدة والأمعاء.

تبلغ جرعة هيدروكلوريد الميتفورمين القصوى الموصى بها 3 غ يومياً، مُقسَّمة على ثلاث جرعات.

في حال الحاجة إلى الانتقال من عامل فموي آخر مضاد للسكري: أوقف تناول العامل الآخر وابدأ بتناول ميتفورمين بحسب الجرعة المذكورة أعلاه.

التَّناول بمصاحبة الإنسولين:

قد يُستخدَم ميتفورمين مع الأنسولين في توليفة علاج لتحقيق التحكم بشكل أفضل في الجلوكوز في الدم. يُعطى هيدروكلوريد الميتفورمين بجرعة البداية المعتادة 500 ملغ أو 850 ملغ مرتين أو ثلاث مراتٍ يومياً، في حين تُعدَّل جرعة الأنسولين على أساس قياسات الجلوكوز في الدم.

كبار السن

نظرًا لاحتمال إصابة المرضى من كبار السن بانخفاض في وظائف الكُلى، يجب ضبط جرعة ميتفورمين استنادًا إلى وظائف الكُلى. وظائف الكلى بانتظام (انظر القسم 4.4).

ضعف وظائف الكلى

يجب تقييم معدل الترشيح الكُبَيبي قبل بدء العلاج بالمنتجات التي تحتوي على ميتفورمين ومرة واحدة في السنة على الأقل بعد ذلك. في المرضى المعرّضين لخطر متزايد من حدوث المزيد من تقدم ضعف وظائف الكلى وفي كبار السن، يجب تقييم وظائف الكلى بوتيرة أعلى، على سبيل المثال كل 6-3 أشهر.

| معدل الترشيح الكُبَيبي (مل/دقيقة) | إجمالي الجرعة اليومية القصوى (تُقسَّم على 3-2 جرعة يومياً) | الاعتبارات الأخرى |
|---|---|---|
| 89-60 | 3000 ملغ | يجوز النظر في تخفيض الجرعة وفقاً لتدهور وظائف الكلى. |
| 59-45 | 2000 ملغ | يجب مراجعة العوامل التي قد تزيد من خطر حدوث الحُماض اللاكتيكي (انظر القسم 4.4) قبل التفكير في بدء العلاج بواسطة ميتفورمين.تبلغ جرعة البداية على الأكثر نصف الجرعة القصوى. |
| 44-30 | 1000 ملغ | |
| أقل من 30 | - | يُمنَع استعمال ميتفورمين. |

الأطفال

**معالجة أحادية الدواء وتوليفة تضم الأنسولين**

- بالإمكان استعمال غلوكوفاج في الأطفال بدايةً من سن العاشرة والمراهقين.
- تبلغ جرعة البداية المعتادة 500 ملغ أو 850 ملغ من هيدروكلوريد الميتفورمين مرة واحدة يومياً، تُعطى مع الوجبات أو بعدها.

يجب تعديل الجرعة بعد 10 إلى 15 يوماً على أساس قياسات الجلوكوز في الدم. تساعد زيادة الجرعة ببطء إلى تحسين درجة التحمل للمعدة والأمعاء. تبلغ جرعة هيدروكلوريد الميتفورمين القصوى الموصى بها 2 غ يومياً، مُقسَّمة على 2 أو 3 جرعة.

### 4.3 موانع الاستعمال

- الحساسية المفرطة للميتفورمين أو لأيٍّ من السواغات المدرجة في القسم 6.1.
- أيّ نوع من حُماض الأيض الحاد (مثل الحُماض اللاكتيكي أو الحُماض الكيتوني السكري).
- مرحلة ما قبل الغيبوبة السكرية.
- فشل كلوي شديد (معدل الترشيح الكُبَيبي أقل من 30 مل/دقيقة).
- الحالات الحادة التي قد تغير وظائف الكلى مثل: الجفاف، والعدوى الشديدة، والصدمة.
- مرض قد يسبب نَقْص مستوى الأكسجين بالأنسجة (بخاصة الأمراض الحادة، أو تدهور الأمراض المزمنة) مثل: فشل القلب اللامُعاوَض، الفشل التنفسي، احتشاء عضلة القلب الحديث، الصدمة.
- قصور كبدي، وتسمم كحولي حاد، وإدمان الكحوليات.

### 4.4 تحذيرات واحتياطات خاصة بالاستخدام

الحُماض اللاكتيكي

يحدث الحُماض اللاكتيكي وهو من مضاعفات الأيض النادرة للغاية ولكن خطيرة، يحدث غالباً عند التدهور الحاد لأيٍّ من وظائف الكلى أو أمراض القلب والجهاز التنفسي أو الإنتان. يحدث تراكم الميتفورمين عند التدهور الحاد في وظائف الكلى ويزيد من خطر الإصابة بالحُماض اللاكتيكي

في حال الإصابة بالجفاف (إسهال أو قيء شديد، أو حُمّى أو انخفاض معدل تناول السوائل)، يجب إيقاف تناول ميتفورمين بشكل مؤقت ويُوصى بالتواصل مع اختصاصي الرعاية الصحية.

يجب اتخاذ الحيطة والحذر عند بدء إعطاء المنتجات الدوائية التي تُضعِف وظائف الكلى بشكل حاد (مثل مضادات ارتفاع الضغط، والأدوية المدرّة للبول، والعقاقير المضادة للالتهاب غير الستيرويدية) للمرضى الذين يُعالَجون بواسطة ميتفورمين. من عوامل الخطورة الأخرى للإصابة بالحُماض اللاكتيكي الإفراط في تناول الكحوليات، والقصور الكبدي، والسكري الغير خاضع للتحكم بشكل مناسب، وفرط كيتون الجسم، والصيام لفترات طويلة، وأيّ حالات مَرَضية مرتبطة بنقص التأكسُج، إلى جانب الاستخدام المصاحب للمنتجات الدوائية التي قد تسبب الحُماض اللاكتيكي (انظر القسمين 4.3 و4.5).

يجب إعلام المرضى و/أو مُقدمي الرعاية بمخاطر الحُماض اللاكتيكي. يمتاز الحُماض اللاكتيكي بالزُلّة الحُماضية، وألم البطن، والتشنّجات العضلية، والوَهَن، وانخفاض حرارة الجسم تتبعه غيبوبة. في حال الشك في وجود أعراض الحُماض اللاكتيكي ، يجب على المريض التوقف عن تناول ميتفورمين وطلب العناية الطبية الفورية. تشمل نتائج الفحوصات المخبرية التشخيصية انخفاض درجة حموضة الدم (أقل من 7.35)، وارتفاع مستويات اللاكتات في البلازما (أكبر من 5 ميليمول/لتر)، وزيادة في الفجوة الأنيونية ونسبة اللاكتات/البيروفات.

وظائف الكلى

يجب تقييم معدل الترشيح الكُبَيبي قبل بدء العلاج وبشكل منتظم بعد ذلك؛ انظر القسم 4.2. يُمنَع استعمال ميتفورمين لدى المرضى الذين يقل معدل الترشيح الكبيبي لديهم عن 30 مل/دقيقة، ويجب إيقافه مؤقتا في حال وجود حالات تغيّر وظائف الكلى؛ انظر القسم 4.3.

وظائف القلب

يكون المرضى المصابين بفشل القلب عُرضةً لخطر أكبر لنَقْص مستوى الأكسجين في الدم وقصور الكلى. يجوز استعمال ميتفورمين لدى المرضى المصابين بفشل القلب المزمن المستقر، بشرط مراقبة وظائف القلب والكلى بشكل منتظم.

يُمنَع استعمال ميتفورمين لدى المرضى المصابين بفشل القلب الحاد وغير المستقر (انظر القسم 4.3).

**تناوُل مواد التباين المحتوية على اليود**

قد يؤدي إعطاء عوامل التباين المُيوَدَنة إلى اعتلال الكلية المُستحَثّ بالتباين، مما يؤدي إلى تراكم الميتفورمين وزيادة خطر حدوث الحُماض اللاكتيكي. يجب إيقاف ميتفورمين قبل عملية التصوير وفي أثنائها وعدم معاودة تناوله حتى مرور 48 ساعة بعدها على الأقل، بشرط أن يكون قد جرى تقييم وظائف الكلى وثبت استقرارها؛ انظر القسمين 4.2 و4.5.

**الجراحة**

يجب إيقاف تناول ميتفورمين في أثناء العمليات الجراحية تحت تأثير البنج العمومي أو الفقري أو فوق الجافية. يجوز إعادة بدء العلاج بعد 48 ساعة على الأقل من الجراحة أو استئناف التغذية الفموية وبشرط أن يكون قد جرى تقييم وظائف الكلى وثبت استقرارها.

الأطفال

يجب تأكيد تشخيص الإصابة بالسكري من النوع الثاني قبل بدء العلاج بواسطة ميتفورمين.

لم يُرصَد أيّ أثر لميتفورمين على النمو والبلوغ خلال الدراسات السريرية المُراقَبة التي استمرت لمدة سنة واحدة، ولكن لا تتوفر أيّ بيانات طويلة الأجل عن هذه النقاط المحددة. بالتالي، يُوصى بمتابعة آثار ميتفورمين الجانبية بعناية في ما يتعلّق بهذه المعلمات لدى الأطفال الذين يُعالَجون بواسطة ميتفورمين، وبخاصة الأطفال في مقتبل البلوغ.

**الأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 10 و12 عاماً**

لم يُدرَج سوى 15 مشاركاً تتراوح أعمارهم ما بين 10 و12 عاماً في الدراسات السريرية المُراقبة التي أُجرِيَت على الأطفال والمراهقين. على الرغم من أن فعالية ميتفورمين وسلامته لدى هؤلاء الأطفال لم تختلف عن فعاليته وسلامته لدى الأطفال الأكبر سناً والمراهقين، يُوصى باتخاذ الحيطة والحذر بشكل خاص عند وصفه للأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 10 و12 عاماً.

**احتياطات أخرى**

يجب أن يواصل كل المرضى اتباع نظامهم الغذائي, مع التوزيع لما يتناولوه من الكاربوهيدرات على مدار اليوم. أما المرضى الذين يعانون زيادة الوزن فيجب أن يواصلوا نظامهم الغذائي المقيد للسعرات الحرارية. يجب اجراء الاختبارات المختبرية المعتادة بشكل منتظم لمراقبة مرض السكري.

قد يقلل الميتفورمين من مستويات مصل فيتامين ب 12 حيث انه يزداد خطر انخفاض مستويات فيتامين ب 12 مع زيادة جرعة الميتفورمين ، ومدة العلاج و / أو في المرضى المعرضون لعوامل التى قد تسبب نقص فيتامين ب 12. في حالات الاشتباه في نقص فيتامين ب 12 (مثل فقر الدم أو اعتلال الأعصاب) ، يجب مراقبة مستويات فيتامين ب 12 في الدم. قد تكون المراقبة الدورية لفيتامين ب 12 ضرورية في المرضى الذين يعانون من عوامل التى قد تؤدى الى نقص فيتامين ب 12. يجب أن يستمر العلاج بالميتفورمين طالما أنه مسموح به وغير متعارض مع المريض ،وفى نفس الوقت من الممكن ان يتناول المريض الدواء المناسب لعلاج نقص فيتامين ب 12 بما يتماشى مع الإرشادات السريرية الحالية.

لا يسبب ميتفورمين بمفرده نقص سكر الدم، وإنما يوصى بتوخي الحذر عند استعماله في توليفة تضم الأنسولين أو غيره من مضادات السكري الفموية (على سبيل المثال، سلفونيل يوريا أو ميغليتينيد).

### 4.5 التفاعل مع منتجات دوائية أخرى وغيره من أشكال التفاعل

لا يُوصى بالاستعمال المصاحب

الكحول

ترتبط حالة التسمم الكحولي بزيادة خطر الحُماض اللاكتيكي ، لاسيما في حالات الصيام أو سوء التغذية أو القصور الكبدي

عوامل التباين المُيوَدَنة

يجب إيقاف ميتفورمين قبل عملية التصوير وفي أثنائها وعدم معاودة تناوله حتى مرور 48 ساعة بعدها على الأقل، بشرط أن يكون قد جرى تقييم وظائف الكلى وثبت استقرارها؛ انظر القسمين 4.2 و4.4.

التوليفات التي تستدعي احتياطات عند الاستعمال

ببإمكان بعض المنتجات الدوائية أن تؤثر سلباً في وظائف الكلى الأمر الذي قد يزيد من خطر حدوث الحُماض اللاكتيكي ، على سبيل المثال، العقاقير المضادة للالتهاب غير الستيرويدية، بما فيها مثبطات الأكسجيناز الحَلَقي 2 الاختيارية (COX)، ومثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين (ACE)، وناهضات مستقبلات الأنجيوستين 2، والأدوية المدرّة للبول، وبخاصة منها الأدوية المدرّة للبول العُروية. عند البدء باستعمال هذه المنتجات أو عند استعمالها في توليفة تضم ميتفورمين، من الضروري مراقبة وظائف الكلى عن كثب.

المنتجات الدوائية ذات النشاط الذي يسبب ارتفاع فعلي في مستوى السكر في الدم (على سبيل المثال، الجلوكوكورتيكويدات (الطريقين الجهازي والموضعي) ومحاكيات الودي)

قد يكون من الضروري مراقبة الجلوكوز في الدم بوتيرة أعلى، وبخاصة في بداية العلاج. إذا دعت الحاجة، عدّل جرعة ميتفورمين خلال العلاج بالمنتج الدوائي المعني وعند إيقاف تناوله.

ناقلات الكاتيونات العضوية *(Organic Cation Transporters, OCT)*

يُشكّل ميتفورمين ركيزة لكلٍ من ناقل الكاتيونات العضوية *1* وناقل الكاتيونات العضوية *2*.

تناول ميتفورمين بالتزامن مع

- مثبطات ناقل الكاتيونات العضوية *1 (مثل فيراباميل)* مما قد يؤدي إلى خفض فعالية الميتفورمين.
- مُحرِّضات ناقل الكاتيونات العضوية *1 (مثل ريفامبيسين)* مما قد يؤدي إلى زيادة درجة الامتصاص في الجهاز الهضمي وزيادة فعالية الميتفورمين.
- مثبطات ناقل الكاتيونات العضوية *2 (مثل سيميتيدين، ودولوتيغرافير، ورانولازين، وتريميثوبرايم، وفانديتانيب، وإيسافوكونازول)* مما قد يؤدي إلى خفض درجة تخلّص الكلى من ميتفورمين مما يؤدي بالتالي إلى زيادة في تركيز ميتفورمين في البلازما.
- مثبطات كلٍ من ناقل الكاتيونات العضوية *1* وناقل الكاتيونات العضوية *2 (مثل كريزوتينيب وأولاباريب)* مما قد يؤدي إلى تغيير فعالية تخلّص الكلى من ميتفورمين.

لذا يوُصى باتخاذ الحيطة والحذر، خصوصاً لدى المرضى المصابين بضعف الكلى، عند تناول هذه الأدوية بالتزامن مع ميتفورمين، إذ قد يزيد تركيز ميتفورمين في البلازما. إذا دعت الحاجة، يجوز النظر في تعديل جرعة ميتفورمين بما إن مثبطات/مُحرِّضات ناقلات الكاتيونات العضوية قد تغيّر من فعالية ميتفورمين.

### 4.6 الخصوبة، والحمل، والإرضاع

الحمل

يرتبط ارتفاع السكر في الدم غير المنضبط في مرحلة ما قبل الحمل وأثناء الحمل بزيادة مخاطر التشوهات الخلقية وفقدان الحمل وارتفاع ضغط الدم الناجم عن الحمل وتسمم الحمل ووفيات الفترة المحيطة بالولادة. من المهم الحفاظ على مستويات الجلوكوز في الدم بالقرب من المعدل الطبيعي قدر الإمكان طوال فترة الحمل ، لتقليل مخاطر النتائج السلبية المرتبطة بفرط سكر الدم على الأم وطفلها .

الميتفورمين يعبر المشيمة بمستويات يمكن أن تكون عالية مثل تركيزات الأمها ت.

تشير كمية كبيرة من البيانات حول النساء الحوامل (أكثر من 1000 نتيجة مكشوفة) من دراسة أترابية قائمة على السجل والبيانات المنشورة (التحليلات التلوية والدراسات السريرية والسجلات) إلى عدم وجود خطر متزايد من التشوهات الخلقية ولا سمية الجنين / حديثي الولادة بعد التعرض للميتفورمين في المرحلة المحيطة بالحمل و / أو أثناء الحمل .

هناك أدلة محدودة وغير حاسمة على تأثير الميتفورمين على نتيجة الوزن على المدى الطويل للأطفال المعرضين في الرحم. لا يبدو أن الميتفورمين يؤثر على النمو الحركي والاجتماعي حتى عمر 4 سنوات عند الأطفال المعرضين أثناء الحمل على الرغم من أن البيانات المتعلقة بالنتائج طويلة الأجل محد ودة.

يمكن اعتبار استخدام الميتفورمين أثناء الحمل وفي مرحلة ما قبل الحمل كإضافة أو بديل للأنسولين .

الإرضاع الطبيعي

يُفرز ميتفورمين في حليب الأم. لم تتم ملاحظة أيّ آثار سلبية لدى حديثي الولادة/الرُضَّع الذين يرضعون رضاعة طبيعية. مع ذلك، ولأن البيانات المتوفرة محدودة، لا يُوصى بالإرضاع الطبيعي أثناء العلاج بواسطة ميتفورمين. يجب اتخاذ قرار بما إذا كان يجب إيقاف الإرضاع الطبيعي، مع وضع كلٍ من فوائد الإرضاع الطبيعي والخطر المحتمل للآثار السلبية على الطفل في الاعتبار.

الخصوبة

لم تتأثر خصوبة الجرذان الذكور أو الإناث بالميتفورمين عند إعطائه لهم بجرعات عالية تصل إلى 600 ملغ/كغم/يوم، وهي جرعة تعادل تقريباً ثلاثة أضعاف الجرعة اليومية القصوى المُوصى بها للبشر بناءً على مقارنات مساحة سطح الجسم.

### 4.7 التأثير في القدرة على قيادة السيارة واستعمال الآلات

لا تسبب المعالجة أحادية الدواء بالميتفورمين نقص سكر الدم، وبالتالي، فهي لا تؤثر في القدرة على القيادة أو استعمال الآلات. مع ذلك، يجب تحذير المرضى من خطر نقص سكر الدم عند استعمال ميتفورمين في توليفة تضم عوامل أخرى مضادة للسكري (على سبيل المثال، سلفونيل يوريا أو الأنسولين أو الميغليتينيدات).

### 4.8 الآثار الجانبية

أثناء بدء العلاج، فإن الآثار العكسية الأكثر شيوعاً هي الغثيان، والقيء، والإسهال، وألم البطن، وفقدان الشهية، والتي تزول تلقائياً في معظم الحالات. للوقاية منها، يُوصى بتناول ميتفورمين مُوزَّعاً على 2 أو 3 جرعة يومياً وزيادة الجرعات ببطء.

قد تحدث الآثار العكسية التالية عند العلاج بالميتفورمين. في ما يلي تعريف التعابير المستعملة لوصف وتيرة حدوث هذه الآثار: شائع جداً: أكثر من أو يساوى 1 من 10؛ شائع: أكثر من أو يساوى 1 من 100، وأقل من 1 من 10؛ غير شائع: أكثر من أو يساوى 1 من 1000، وأقل من 1 من 100؛ نادر: أكثر من أو يساوى 1 من 10000، وأقل من 1 من 1000؛ نادر جداً: أقل من 1 من 10000.

تُقدَّم ردود الفعل العكسية ضمن كل واحدة من مجموعات الوتيرة بالترتيب من الأكثر إلى الأقل خطورة.

اضطرابات الأيض والتغذية:

شائعة :

- نقص / نقص فيتامين ب 12 (انظر القسم 4.4) .

نادر جد ا

- الحماض الاكتيكى (انظر القسم 4.4) .

اضطرابات الجهاز العصبي

شائعة

- اضطراب حاسة الذوق

اضطرابات الجهاز الهضمي

شائعة جداً

- اضطرابات الجهاز الهضمي مثل الغثيان، والقيء، والإسهال، وألم البطن، وفقدان الشهية. تحدث هذه الآثار غير المرغوبة فيها بشكل أكثر تكراراً خلال بدء العلاج وتزول من تلقاء نفسها في معظم الحالات. للوقاية منها، يُوصى بتناول ميتفورمين موزعاً على 2 أو 3 جرعة يومياً أثناء أو بعد الوجبات. تساعد أيضاً زيادة الجرعة ببطء على تحسن درجة التحمل للجهاز الهضمي.

الاضطرابات الكبدية الصفراوية

نادرة جداً

- تقارير متفرقة عن نتائج غير طبيعية لاختبارات وظائف الكبد أو التهاب الكبد تزول بعد إيقاف تناول ميتفورمين.

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد

نادرة جداً

- ردود فعل جلدية مثل الحُمامى، والحكة، والشَرَى

**الأطفال**

في البيانات المنشورة وبيانات ما بعد التسويق وفي الدراسات السريرية المُراقبة في عدد محدود من الأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 16-10 عاماً والذين تم علاجهم خلال سنة واحدة، كان الإبلاغ عن الآثار العكسية مشابهاً بطبيعته وشدّته لما تم الإبلاغ عنه في البالغين.

الإبلاغ عن الردود العكسية المشتبه بها

من الأهمية بمكان الإبلاغ عن ردود الفعل العكسية المشتبه بها بعد ترخيص المنتجات الطبية. إذ إن ذلك يسمح بالمراقبة المستمرة لمدى التوازن بين فوائد المنتجات الدوائية ومخاطرها. يُطلب من اختصاصيي الرعاية الصحية الإبلاغ عن أيّ ردود فعل عكسية يشتبه بها عن طريق نظام الإبلاغ الوطني.

### 4.9 الجرعة المفرطة

لم يحدث نقص سكر الدم مع جرعات هيدروكلوريد الميتفورمين حتى 85 غرام، على الرغم من حدوث الحُماض اللاكتيكي في هذه الظروف. قد تؤدي جرعة زائدة كبيرة من ميتفورمين أو المخاطر المصاحبة لها إلى الحُماض اللاكتيكي. يعد الحُماض اللاكتيكي حالة طبية طارئة، ويجب علاجه في المستشفى. الطريقة الأكثر فعَّالية لإزالة اللاكتات والميتفورمين هي ديلزة الدم.

## 5. الخصائص الدوائية

### 5.1 خصائص الديناميكيات الدوائية

مجموعة العلاجات الدوائية: عقاقير تخفيض الجلوكوز في الدم. ثنائيات الغوانيد؛ رمز نظام التصنيف الكيميائي العلاجي التشريحي: A10BA02

آلية العمل

ينتمي ميتفورمين إلى عائلة ثنائيات الغوانيد، ويمتاز بتأثيره المضاد لارتفاع سكر الدم، والذي يعمل على خفض مستوى الجلوكوز في البلازما القاعدي وبعد الأكل على حدٍ سواء. ولأنه لا يحفز إفراز الأنسولين، فإنه لا يسبب نقص سكر الدم.

قد يعمل ميتفورمين من خلال ثلاث آليات:

- تخفيض معدلات إنتاج الجلوكوز الكبدي من خلال تثبيط استحداث السكر وتحلُّل الغليكوجين.
- العضل، من خلال زيادة الحساسية للأنسولين، مما يحسّن امتصاص واستعمال الجلوكوز الطرفي.
- وتأخير امتصاص الجلوكوز في الأمعاء.

يحفِّز ميتفورمين تركيب الغليكوجين داخل الخلايا من خلال التأثير في تخليق الغليكوجين.

يزيد ميتفورمين قدرة النقل في كل أنواع ناقلات الجلوكوز عبر الأغشية (Membrane Glucose Transporters, GLUTs) المعروفة حتى الآن.

آثار الديناميكا الدوائية

ارتبط استعمال ميتفورمين في الدراسات السريرية إما باستقرار وزن الجسم أو بخسارة وزن بسيطة.

كان للميتفورمين آثار حميدة على أيض الدهون لدى البشر، بغضّ النظر عن مفعوله على سكر الدم. وقد أُثبِت ذلك بتناول جرعات علاجية في دراسات سريرية مراقبة متوسطة أو طويلة الأجل: يخفّض الميتفورمين مستويات الكولسترول الإجمالي، وكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة وثلاثي الغليسريدات.

الفعالية السريرية

حدّدت الدراسة الاستباقية عشوائية التوزيع (UKPDS) فوائد التحكم المكثف طويل الأجل بنسبة الجلوكوز في الدم في المرضى البالغين المصابين بالسكري من النوع الثاني.

أظهرت تحاليل النتائج للمرضى الذين يعانون زيادة الوزن الذين عولجوا بواسطة ميتفورمين بعد فشل النظام الغذائي بمفره ما يلي:

- انخفاض كبير في الخطر المطلق لحدوث أيّ مضاعفات مرتبطة بالسكري في مجموعة ميتفورمين (29.8 أحداث/1000 مريض-سنة) مقابل النظام الغذائي بمفرده (43.3 أحداث/1000 مريض-سنة)، p=0.0023 ، ومقابل مجموعات المعالجة في توليفة تضم سلفونيل يوريا ومعالجة أحادية الدواء بالأنسولين (40.1 حدث/1000 مريض-سنة)، p=0.0034؛
- انخفاض كبير في الخطر المطلق لحدوث أيّ وفيات مرتبطة بالسكري: في مجموعة ميتفورمين 7.5 أحداث/1000 مريض-سنة مقابل النظام الغذائي بمفرده 12.7 أحداث/1000 مريض-سنة، p=0.017؛
- انخفاض كبير في الخطر المطلق لحدوث أيّ وفيات بشكل عام: ميتفورمين 13.5 أحداث/1000 مريض-سنة مقابل النظام الغذائي بمفرده 20.6 أحداث/1000 مريض-سنة (p=0.011)، ومقابل مجموعات العلاج في توليفة تضم سلفونيل يوريا ومعالجة أحادية الدواء بالأنسولين 18.9 أحداث/1000 مريض-سنة (p=0.021)؛
- انخفاض كبير في الخطر المطلق بحدوث احتشاء عضلة القلب: ميتفورمين 11 حدثاً/1000 مريض-سنة مقابل النظام الغذائي بمفرده 18 حدثاً/1000 مريض-سنة (p=0.01).

لم تُعرَض الفوائد بشأن النتائج السريرية عند استعمال ميتفورمين كخط علاجي ثانٍ في توليفة تضم سلفونيل يوريا. في حالات السكري من النوع الأول، استُعمِلت توليفة ميتفورمين والأنسولين لدى مرضى مُختارين، لكن الفائدة السريرية لهذه التوليفة لم تُحدَّد بشكل رسمي.

الأطفال

أظهرت الدراسات السريرية المراقبة على عدد محدود من الأطفال تتراوح أعمارهم ما بين 10-16عاماً تم علاجهم لمدة سنة واحدة استجابة مماثلة على صعيد التحكم في سكر الدم بالنسبة لما تمت مشاهدته في البالغين.

### 5.2 خصائص الحركيات الدَّوائية

الامتصاص

بعد تناول جرعة عن طريق الفم من أقراص هيدروكلوريد الميتفورمين، تم بلوغ التركيز الأقصى في البلازما (Cmax) في حوالي 2.5 ساعة (tmax). تبلغ نسبة التوفر البيولوجي المطلق لأقراص هيدروكلوريد الميتفورمين من 500 ملغ و850 ملغ حوالي %60-50 في المشاركين الأصحاء. بعد الجرعة الفموية، بلغت نسبة الحصة غير المُمتصَّة التي استُعيدَت في البراز %30-20.

بعد تناول ميتفورمين فموياً، يكون امتصاصه قابلاً للتشبّع وغير كامل. يُفترَض بأن الحرائك الدوائية لامتصاص ميتفورمين لاخَطّية.

عند جرعات ميتفورمين المُوصى بها وجداول مواعيد الجرعات، يتم الوصول إلى حالة ثابتة لتركيزات البلازما في خلال 24 إلى 48 ساعة، وتكون عادةً ما دون 1 ميكروغرام/مل. في التجارب السريرية، لم تتجاوز مستويات ميتفورمين القصوى في البلازما (Cmax) معدل 5 ميكروغرامات/مل، حتى عند تناول الجرعات القصوى.

يخفّض الطعام مدى امتصاص ميتفورمين ويؤخّره بشكل بسيط. بعد تناول قرص 500 ملغ عن طريق الفم، لوحظ تدني في تركيز العقار الأقصى في البلازما بنسبة %40، وانخفاض في المنطقة تحت المنحنى (Area Under the Curve, AUC) بنسبة %25، وإطالة مدة تركيز العقار الأقصى في البلازما لمدة 35 دقيقة. الأهمية السريرية لهذه النتائج غير معروفة.

توزيع الدواء

ارتباط البروتين بالبلازما لا يكاد يذكر. يتجزأ ميتفورمين إلى داخل كريات الدم الحمراء. يكون الحد الأقصى في الدم أدنى من الحد الأقصى في البلازما ويظهر في الوقت نفسه تقريباً. من المحتمل أن تمثل خلايا الدم الحمراء مقصورة توزيع ثانوية. تراوح متوسط حجم التوزيع (Volume of distribution, Vd) ما بين 63 - 276 ل.

الأيض

يتم إخراج ميتفورمين بدون تغيّر في البول. لم يتم التعرُّف على أي أيضات في البشر.

التخلّص من الدواء

تكون تصفية ميتفورمين عبر الكلى أكبر من 400 مل/دقيقة، مما يشير إلى أنه يتم التخلّص من ميتفورمين من خلال الترشيح الكُبَيبي والإخراج الأنبوبي. بعد جرعة فموية، يكون نصف الحياة النهائية الظاهرة للتخلّص من الدواء حوالي 6.5 ساعة.

عندما تكون وظائف الكلى ضعيفة، ينخفض معدل التصفية الكلوية بما يوافق نسبياً معدل تصفية الكرياتينين، وبالتالي تطول مدة نصف الحياة للتخلّص من الدواء، مما يؤدي إلى زيادة مستويات ميتفورمين في البلازما.

الخصائص في مجموعات محددة من المرضى

ضعف وظائف الكلى

البيانات المتوفرة في المشاركين المصابين بقصور كلوي معتدل نادرة، وقد تعذّر التوصّل إلى تقدير موثوق للتعرّض الجهازي لميتفورمين في هذه المجموعة الفرعية مقارنةً بالمشاركين الذين يتمتعون بوظائف كلى طبيعية. بالتالي، يجب تكييف الجرعة وفقاً لاعتبارات الفعالية/قدرة التحمل السريرية (انظر القسم 4.2).

الأطفال

دراسة أحادية الجرعة: بعد تلقّي جرعات أحادية من هيدروكلوريد الميتفورمين 500 ملغ، أظهر المرضى الأطفال مواصفات حركيات دوائية مماثلة لتلك التي لوحظت لدى البالغين الأصحّاء.

دراسة متعددة الجرعات: تقتصر البيانات على دراسة واحدة. بعد جرعات متكررة من 500 ملغ مرتين يومياً لمدة 7 أيام في المرضى من الأطفال، انخفض كلٌ من التركيز في البلازما (Cmax) والتعرّض الجهازي (AUC0-t) بنسبة %33 و%40 تقريباً، على التوالي مقارنةً بالبالغين المصابين بالسكري الذين تلقّوا جرعات متكررة من 500 ملغ مرتين يومياً لمدة 14 يوماً. بما إنه تتم معايرة الجرعة بشكل فردي بناءً على التحكم في سكر الدم، فإن الأهمية السريرية لهذا الأمر محدودة.

### 5.3 بيانات الأمان بالمرحلة قبل الإكلينيكية

لم تُظهر بيانات المرحلة قبل الإكلينيكية وجود مخاطر خاصة على الإنسان وفقًا للدراسات التقليدية على السلامة، وعلم الصيدلة، وسمية الجرعات المتكررة والسمية الجينية واحتمالية حدوث سرطان والسمية التناسلية.

## 6. لخصائص الصيدلانية

### 6.1 قائمة السواغات

قلب القرص

بوفيدون K 30

ستيارات المغنيسيوم

التغليف الغشائي

هيبروميلوز.

### 6.2 التنافُرات

لا ينطبق.

### 6.3 احتياطات التخزين الخاصة

يُخزَّن في مكان جاف وفي درجة حرارة ما دون 25 درجة مئوية. لا تستعمله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية المُبيَّن على العبوة الخارجية.

يُحفظ بعيداً عن متناول الأطفال: يُوصى أولياء الأمر ومُقدمي الرعاية بالإشراف على علاج الأطفال.

### 6.4 شكل العبوة

علب تحتوي على 50 قرصاً أو 100 قرص مغلف معبأ في شريط.

قد لا يتم تسويق كل أحجام العلب.

### 6.5 احتياطات خاصة بشأن التخلّص من الدَّواء

يجب التخلص من أي مخلّفات أو منتجات غير مستخدمة وفقاً للمقتضيات المحلية.

## 7. حامل تصريح التسويق

**Merck Santè s.a.s 37, rue Saint Romain 69008 Lyon - France**

## 8. جهة التصنيع

**Merck Santè s.a.s 2, rue du Pressoir Vert - 45400 SEMOY - France**

## 9. تاريخ المعلومات

مايو 2022

**هذا دواء**

- الدواء مستحضر قد يؤثر على صحتك وقد يشكل استهلاكه خلافاً للتعليمات خطراً عليك.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- يتمتع الطبيب والصيدلي بخبرة في ما يتعلّق بالدواء، وفوائده، ومخاطر استعماله.
- لا تقطع فترة العلاج التي وصفها لك طبيبك بدون إذن منه.
- لا تكرر نفس الدواء الموصوف لك بدون استشارة طبيبك.

**احفظ الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال.**

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب