

المادة الفعالة: ناتيجلينيد
السواغ: سواغ لعمل أقراص.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

ستارليكس: أقراص مغلفة ٦٠ مجم.
ستارليكس: أقراص مغلفة ١٢٠ مجم.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة

علاج المرضى الذين لديهم النوع ٢ من مرض السكر (مرض السكر غير المعتمد على الأنسولين، NIDDM) الذين لا يمكن السيطرة على فرط سكر الدم لديهم بالنظام الغذائي و/أو التمرينات البدنية.
يمكن استعمال ستارليكس في شكل علاج أحادي، أو بالاشتراك مع ميتفورمين أو ثيازوليدينديون (جليتازون، TZD).

الجرعة وطريقة الاستعمال

يؤخذ ناتيجلينيد قبل كل وجبة أساسية. يجب تناول الوجبة الأساسية خلال ٣٠ دقيقة من تناول القرص.

يجب مراقبة الاستجابة من خلال قياسات دورية للهيموجلوبين المرتبط بالجليكوزيل (HbA_{1c}). حيث أن الأثر العلاجي الأساسي لستارليكس هو خفض مستويات الجلوكوز في الدم بعد الأكل، فيمكن أيضاً مراقبة الأثر العلاجي من خلال قياس الجلوكوز في الدم ١-٢ ساعة بعد الأكل.

العلاج الأحادي

الجرعة المعتادة هي ١٢٠ مجم قبل كل وجبة أساسية.

العلاج المؤقت

في المرضى الذين يوصف لهم ناتيجلينيد في السلاشستراك مسع ميثتفورمين أو ثيازوليدينديون، الجرعة الموصى بها من ناتيجلينيد هي ١٢٠ مجم قبل الأكل. يمكن التفكير في خفض الجرعة في المرضى الذين وصلت لديهم قيمة HbA_{1c} إلى > ٧,٥٪.

تعليمات خاصة بالجرعة

الجرعة في المرضى المسنين
لا يلزم تعديل الجرعة بشكل خاص في المرضى المسنين (انظر الحرائك الدوائية).

الأطفال والمراهقون

لم تُجر أبحاث عن الأمان والفاعلية في الأطفال والمراهقين.

الجرعة في مرضى الضعف الكبدى

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم ضعف كبدى خفيف إلى متوسط. لم تُجر دراسات على المرضى الذين لديهم ضعف كبدى شديد. لذلك لا ينبغي استعمال ستارليكس في هذه الفئة من المرضى (انظر الحرائك الدوائية).

الجرعة في مرضى الضعف الكلوى

لا يلزم تعديل الجرعة في مرضى الضعف الكلوى (انظر الحرائك الدوائية).

موانع الاستعمال

يُحظر استعمال ستارليكس:

- في المرضى الذين لديهم حساسية مفرطة تجاه المادة الفعالة أو أي من السواغ.
- في المرضى الذين لديهم النوع ١ من مرض السكر (مرض السكر المعتمد على الأنسولين، IDDM) أو الحماض الكيتوني الناتج عن مرض السكر.

- أثناء الحمل والإرضاع (انظر الحمل والإرضاع).

التحذيرات والاحتياطات

قد يحدث نقص في سكر الدم في المرضى الذين يُعالجون بـناتيجلينيد (انظر الآثار الجانبية). المرضى المسنون الذين لديهم سوء تغذية، ومرضى القصور الكظري أو النخامي، أو مرضى الضعف الكلوى الشديد، أكثر قابلية للتأثر بالعلاج الخافض للجلوكوز. قد تزيد مخاطرة نقص سكر الدم بالتمرينات البدنية العنيفة أو بتناول الكحول.

قد يؤدي الاستعمال مع ميتفورمين أو ثيازوليدينديون إلى زيادة مخاطرة نقص سكر الدم.

قد يكون من الصعب اكتشاف نقص سكر الدم في المرضى الذين يتلقون حاصرات البيتا.

التأثرات

يُثبط ناتيجلينيد أيض توليبوتاميد، أحد ركائز CYP 2C9، في زجاجيات المختبر. من غير المتوقع أن يُثبط CYP 3A4 بناء على التجارب في زجاجيات المختبر. ناتيجلينيد ليس له تأثير يُعدت به إكلينيكيًا على خواص الحرائك الدوائية لأستوتوكومارول ووارفارين (من ركائز CYP 2C9 و CYP 3A4)، أو ديكلوفيناك (أحد ركائز CYP 2C9) أو ديجوكسين. لم يثبت أن العلاج المشترك باستخدام ناتيجلينيد وأستوتوكومارول يؤثر على نسبة التقييس الدوائية (INR). لذلك عند استعمال ستارليكس بالتزامن مع ديجوكسين، أو أستوتوكومارول، أو ديكلوفيناك، لا يلزم تعديل جرعة هذه الأدوية أو جرعة ستارليكس.

كذلك لم يلاحظ أي تأثر يُعدت به إكلينيكيًا في الحرائك الدوائية بين ستارليكس

وبين الأدوية الأخرى المضادة لمرض السكر التي تؤخذ بالفم، مثل ميتفورمين أو جليبنكلاميد.

في دراسة للتأثر مع سلفينييازون، وهو مثبط انتقائي قوى لإنزيم CYP 2C9، شوهدت زيادة متواضعة في AUC الخاص بـناتيجلينيد (٧٨٪) في المتطوعين الأصحاء، مع عدم حدوث تغيرات في متوسط التركيز الأقصى C_{max} والمعمّر النصفى للإطراح.

في دراسة للتأثر ترفيها إعطاء ناتيجلينيد بالتزامن مع فلوكونازول، وكلاهما يثبط CYP 3A4 و CYP 2C9، حدثت زيادة ملموسة في AUC الخاص بـناتيجلينيد (٤٨٪)، مع عدم حدوث تغيرات في C_{max} وحدث انخفاض بنسبة ٣٧٪ في C_{min} للمريض النخاض آزويوبيين.

لا يمكن استبعاد إطالة التأثير وإمكانية حدوث نقص في سكر الدم عند إعطاء ناتيجلينيد بالتزامن مع أحد مثبطات CYP 2C9.

يرتبط ناتيجلينيد بدرجة كبيرة ببروتينات البلازما (٩٨٪)، أساساً بالألبومين. أظهرت دراسات التأثير في زجاجيات المختبر مع الأدوية شديدة الارتباط بالبروتين مثل فيوروسيميد، بروبروتولول، كابتوبريل، نيكارديين، برفاستاتين، جليبنكلاميد، وارفارين، فينيتوين، حمض أسيتيل ساليسيليك، توليبوتاميد، وميتفورمين، عدم حدوث تأثير على مدى ارتباط ناتيجلينيد بالبروتين. كذلك لم يؤثر ناتيجلينيد على ارتباط بروبروتولول، جليبنكلاميد، نيكارديين، وارفارين، فينيتوين، حمض أسيتيل ساليسيليك، أو توليبوتاميد، ببروتينات المصل.

يؤثر عدد من المواد على أيض الجلوكوز. لذلك يجب أن يضع الطبيب في اعتباره إمكانية حدوث تآثرات:

قد يشتد التأثير الخافض لسكر الدم الذي تتزاوله الأدوية التي تؤخذ بالفم لعلاج مرض

السكر بالأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs)، والساليسيلات، ومثبطات MAO، والأدوية غير الانتقائية من حاصرات بيتا الأدرينالية.

قد ينخفض التأثير الخافض لسكر الدم الذي تزاوله الأدوية التي تؤخذ بالفم لعلاج مرض السكر بالثيازيدات، والوكروتوكوستيروبيدات، ومستحضرات T₃ و T₄، ومحاكيات السيبتاوي. وعند إعطاء هذه الأدوية أو سحبها من المرضى الذين يتلقون ناتيجلينيد، يجب مراقبة المريض بدقة من جهة التغيرات في السيطرة على سكر الدم.

الحمل والإرضاع

أظهرت دراسات التناقل في الحيوانات عدم حدوث مخاطرة على الجنين، غير أنه لم تُجر دراسات مضبوطة في النساء الحوامل. شأنه شأن الأدوية الأخرى التي تؤخذ بالفم لعلاج مرض السكر، لا ينبغي استعمال ستارليكس أثناء الحمل (انظر موانع الاستعمال).

يُغزّز ناتيجلينيد في اللبن عقب إعطاء جرعة بالفم للحيوانات المرضعة. رغم أنه لا يُعرف ما إذا كان ناتيجلينيد يُغزّز في لبن الإنسان أم لا، فمن الممكن أن ينخفض السكر في دم الأطفال الذين يرضعون من الثدي. لذلك لا ينبغي إعطاء ستارليكس للنساء المرضعات.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

يجب تنبيه المرضى إلى إمكانية حدوث نقص في سكر الدم، ويجب توصيتهم بتوخي الحذر عند القيادة أو تشغيل الآلات. هذا مهم على نحو خاص في الأشخاص الذين لديهم دراية محدودة أو متعمدة بشأن العلامات المتذرة بنقص سكر الدم أو الذين تحدث لديهم نوبات متكررة من نقص سكر الدم.

الآثار المناوئة للجهاز المناعي

توجد تقارير منعزلة عن تفاعلات حساسية مفرطة مثل الطفح، والحكة، والشرى.

اضطرابات الغدد الصماء

وردت تقارير عن حدوث أعراض نقص سكر الدم، مثل العرق، والرعدة، والتشوش، وزيادة الشهية، والخفقان، والغثيان، والتعب، والإحساس بالضعف، عقب تناول ناتيجلينيد. وقد كانت هذه الأعراض بصفة عامة خفيفة بطبيعتها وأمكن علاجها بتناول الكربوهيدرات.

في الدراسات الإكلينيكية، وردت تقارير عن أحداث مصحوبة بأعراض – وتم تأكيدها بأن جلوكوز الدم أقل من ٣,٣ ملي مول/لتر – في ٢,٤٪ من المرضى.

الكبد والحوصله المرارية

وردت تقارير منعزلة عن ارتفاعات في الإنزيمات الكبدية.

أحداث أخرى

معظم الآثار المناوئة الأخرى الشائعة الحدوث في الدراسات الإكلينيكية كانت متماثلة من حيث نسبة حدوثها في مجموعة ستارليكس كما في مجموعة العلاج المحو. وهي تشمل الشكاوى الهضمية (مثل ألم بطني، عسر هضم، إسهال)، والصداع، والحالات المرضية التي تحدث عادة في هذه الفئة من المرضى، مثل العدوى التنفسية.

تجاوز الجرعة

في إحدى الدراسات الإكلينيكية، تم إعطاء ستارليكس بجرعات متزايدة حتى ٧٢٠ مجم/يوم لمدة 7 أيام، وكانت القدرة على تحمله جيدة. لا توجد خبرة بشأن تجاوز جرعة ستارليكس في التجارب الإكلينيكية. من المتوقع أن يؤدي تجاوز الجرعة إلى زيادة التأثير الخافض للجلوكوز، مع حدوث

أعراض نقص سكر الدم. يتم علاج أعراض نقص سكر الدم غير المصحوب بفقدان الوعي أو بأعراض عصبية، بإعطاء جلوكوز بالفم وتعديل الجرعة و/أو الأنظمة الغذائية. التفاعلات الشديدة المصاحبة لنقص سكر الدم مثل الغيبوبة، أو التشنجات الصرعية، أو الأعراض العصبية الأخرى، يجب أن تُعالج بإعطاء ٥٠٪ محلول جلوكوز بالحقن في الوريد، حيث أن ناتجيتينيد شديد الارتباط بالبروتين، فإن الديليزة لا تصلح لإزالته من الدم.

الخواص والآثار الكود ATC: A10BX03

آلية المفعول / الآثار الدوائية

ناتجيتينيد هو مشتق من حمض أميني (فينيل الانين) وهو متميز كيميائياً ودوائياً عن الأدوية الأخرى المضادة لمرض السكر. وهو يستعيد الإفراز الميكرو للأنسولين، مما يؤدي إلى خفض الجلوكوز بعد الأكل وخفض الهيموجلوبين المرتبط بالجليكوزيل (HbA_{1c}). الإفراز الميكرو للأنسولين هو آلية أساسية لضمان السيطرة الطبيعية على سكر الدم. عند تناوله قبل الأكل، يستعيد ناتجيتينيد المرحلة المبكرة أو الأولى من إفراز الأنسولين، التي تُفقد في مرض النوع ٢ من مرض السكر. يتم هذا المفعول من خلال الإبطال السريع والمؤقت لقنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP (قنوات K_{ATP}⁺) على خلايا بيتا البنكرياسية. أثبتت الدراسات الفسيولوجية الكهربائية أن ناتجيتينيد له انتقائية > ٣٠٠ ضعف لخلايا بيتا البنكرياسية بالمقابلة مع قنوات K_{ATP}⁺.

يُحرض ناتجيتينيد إفراز الأنسولين بدرجة ملموسة خلال أول ١٥ دقيقة بعد الأكل. هذا يقلل ذروات الجلوكوز التي تحدث بعد الأكل.

تعود مستويات الأنسولين إلى الطبيعي خلال ٣ إلى ٤ ساعات، مما يقلل من الزيادة التفاعلية في أنسولين الدم بعد الأكل. إفراز الأنسولين الناتج عن ناتجيتينيد بواسطة خلايا بيتا البنكرياسية حساس للجلوكوز، بحيث أنه يتم إفراز أنسولين أقل عندما تنخفض مستويات الجلوكوز. وعلى العكس، فإن تناول الدواء مع الطعام أو مع إعطاء جلوكوز بالتنقيط في الوريد يؤدي إلى زيادة واضحة في إفراز الأنسولين.

الفاعلية الإكلينيكية

في الدراسات الإكلينيكية أدى استعمال ستارتليكس كعلاج أحادي في تحسين السيطرة على سكر الدم. هذه النتائج تم تحديدها بناءً على قياسات HbA_{1c} ومستوى الجلوكوز بعد الأكل. لا توجد خبرة في الوقت الحالي بشأن استعمال الدواء لأكثر من ستة وأحد.

بالمقارنة مع العلاج الأحادي بأي من المادتين، يؤدي استعمال ستارتليكس مع ميتفورمين، والذي يؤثر أساساً على جلوكوز الدم أثناء الصيام، إلى حدوث تأثير إضافي على قيمة HbA_{1c}. نتاج عن المفعول التكميلي لكننا المادتين.

في دراسة على مدى ٢٤ أسبوعاً، تم إعطاء إما ستارتليكس (١٢٠ مجم ثلاث مرات يومياً قبل الأكل) أو العلاج الموه، كعلاج إضافي لمرضى النوع ٢ من مرض السكر الذين لم يحققوا السيطرة الكافية باستخدام ٨ مجم/ يوم روزيجليتازون. بالمقارنة مع روزيجليتازون كعلاج أحادي، أدى العلاج المولتلف باستخدام ستارتليكس مع روزيجليتازون إلى خفض أكبر في HbA_{1c} وهو خفض يُعَدُّ به إحصائياً. كانت قيمة الفارق -٠,٧٦٪.

شُهد نقص سكر الدم في ٤,٥٪ من المرضى الذين تلقوا روزيجليتازون + ستارتليكس وفي ٠٪ من المرضى الذين تلقوا

روزيجليتازون + العلاج الموه. لم يضطر أي من المرضى إلى وقف العلاج. متوسط اكتساب الوزن بالمقارنة مع خط البداية كان ٣,١٤ كجم في المرضى الذين تلقوا توليفة ستارتليكس مع روزيجليتازون و ١,١٤ كجم في المرضى الذين تلقوا العلاج الموه مع روزيجليتازون. في دراسة على مدى ٢٤ أسبوعاً، المرضى الذين تلقوا علاجاً مسبقاً بجرعات عالية من سلفونيل يوريا لمدة ٣ شهور على الأقل تم تحويلهم مباشرة إلى العلاج الأحادي بـ ستارتليكس. وقد حدث لديهم انخفاض في السيطرة على سكر الدم، بدليل الزيادات في جلوكوز الدم أثناء الصيام وفي HbA_{1c}. لا يوصى بالجمع بين ستارتليكس وسلفونيل يوريا ولا يوصى بالتحويل من سلفونيل يوريا إلى ستارتليكس كعلاج أحادي.

الحرائك الدوائية

ناتجيتينيد له حرائك دوائية خطية في نطاق الجرعة ٦٠-٢٤٠ مجم ثلاث مرات يومياً.

الامتصاص

يتمص ناتجيتينيد بسرعة عقب إعطاء الأقراص بالفم قبل الأكل. يتم عادةً بلوغ تركيزات الذروة في البلازما في أقل من ساعة وأحد. يبلغ التوافر الحيوي المطلق حوالي ٧٢٪.

عند إعطاء ناتجيتينيد بعد الأكل، لا يؤثر ذلك على الامتصاص الإجمالي (AUC). غير أنه يحدث تأخير في معدل الامتصاص حيث ينخفض C_{max} وتطول المدة حتى بلوغ تركيز الذروة في البلازما (t_{max}).

التوزيع

يُقدر حجم توزيع ناتجيتينيد بناءً على بيانات الحفن في الوريد بحوالي ١٠ لتر. أظهرت الدراسات في زجاجيات المختبر أن ناتجيتينيد يرتبط بشكل موسع (٩٧-٩٩٪)

بيروتينات المصل، أساساً بالبيومين المصل، وبدرجة أقل بالجلابوكيروتين الحمضي α_٢. درجة الارتباط بيروتين المصل غير متعلقة بتركيز الدواء عبر نطاق الاختبار ١٠٠٠١ ميكروجرام ناتجيتينيد/ مليلتر.

الأيض

يُؤيض ناتجيتينيد بشكل موسع. يتم الأيض التاكسدي أساساً بواسطة CYP 2C9 (٧٠٪)، مع مشاركة من CYP 3A4 بدرجة أقل (٣٠٪).

تنتج الميتضات الرئيسية من هيدروكلية سلسلة الأيزوبروبيل الجانبية، إما على كربينو الميثيل أو على إحدى مجموعات الكربيل. نشأط الميتضتين الرئيسيتين أقل في قوته بمعدل ٦-٣ مرات، على الترتيب، عن نشاط ناتجيتينيد. الميتضات الصغرى التي تم اكتشافها في ديول، وأيزوبروبين (مشتق ديهيدرو)، وأسيل جلوكورونيد. فقط ميتض الأيزوبروبين من بين الميتضات الصغرى له نشاط مماثل لنشاط ناتجيتينيد.

الإطراح

يتم إطراح ناتجيتينيد وميتضاته بسرعة وبالكامل. حوالي ٧٥٪ من الجرعة المعطاة من [١٤C] ناتجيتينيد يتم إخراجها في البول خلال ست ساعات عقب الجرعة. معظم [١٤C] ناتجيتينيد يتم إخراجها في البول (٨٣٪) مع ١٠٪ إضافية يتم إطرحها في البراز. حوالي ٦٦-١٠٪ من الجرعة المعطاة يتم إخراجها في البول في شكل الدواء غير المتغير.

تنخفض بسرعة التركيزات في البلازما ويبلغ العمر النصفى لإطراح ناتجيتينيد ١,٥ ساعة في المتوسط في جميع الدراسات في المتطوعين ومرضى النوع ٢ من مرض السكر. نظراً لهذا العمر النصفى القصير، لا يحدث تراكم لناتجيتينيد عند الإعطاء المتعدد لجرعات تصل إلى ٢٤٠ مجم ثلاث مرات يومياً.

الحرائك الدوائية في أحوال إكلينيكية خاصة

المرضى المسنون: لا يؤثر السن على مقاييس الحرائك الدوائية. لم يُشاهد اختلاف في نمط الأمان والفاعلية بين المرضى المسنين وعموم السكان.

الأطفال والمراهقون:

لم تُجر أبحاث على حرائك ستارتليكس الدوائية في الأطفال والمراهقين.

مرضى الضعف الكبدي:

التوافر الجهازي والعمر النصفى لناتجيتينيد في الأشخاص الذين لديهم ضعف كبدي خفيف إلى متوسط لا يختلفان بدرجة يُعَدُّ بها إكلينيكيًا عنهما في الأشخاص الأصحاء. لم تُجر دراسات في المرضى بمرض كبدي شديد.

مرضى الضعف الكلوي:

التوافر الجهازي والعمر النصفى لناتجيتينيد في مرضى السكر الذين لديهم ضعف كلوي متوسط إلى شديد (تصفية الكرياتينين ١٥-٥٠ مليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م) وفي المرضى الذين يحتاجون إلى دليزة، لا يختلفان بدرجة يُعَدُّ بها إكلينيكيًا عنهما في الأشخاص الأصحاء.

البيانات قبل الإكلينيكية

لم تكشف البيانات قبل الإكلينيكية عن أي مخاطر خاصة في البشر بناءً على الدراسات التقليدية للأمان الدوائي، وسمية الجرعة المتكررة، والسمية الجينية، والقدرة على السرطنة، والسمية التناسلية.

معلومات أخرى

العمر الرفي

لا ينبغي استعمال الدواء بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (EXP=) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين انظر العلبه الخارجية.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبه الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

مارس ٢٠٠٤

تاريخ الموافقة (على النص)

١٢ يوليو ٢٠٠٤

(*) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وينبغيه وضره.
- لا تقطع عن تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيداللة العرب.