غلوكوفاج 1000 ملغ

1. اسم المنتج الدوائي
أقراص هيدروكلوريد الميتفورمين 1000 ملغ

2. التركيب الكمي والنوعي
يحتوي كل قرص مغلف واحد على 1000 ملغ من هيدروكلوريد الميتفورمين بما يعادل 780 ملغ من مادة الميتفورمين.
للاطلاع على قائمة السوائل الكاملة، انظر القسم 6.1.

3. الشكل الصيدلاني
أقراص مغلفة
أقراص مغلفة بيضاء اللون، وبيضاوية الشكل، وثنائية التحدب، ومُحزّزة على كلا الجانبين. تحمل الرقم "1000" محفوراً على أحد جانبيها. يمكن تقسيم القرص إلى نصفين متساويين.

4. المعلومات الإكلينيكية

4.1 دواعي الاستعمال العلاجية
علاج مرضى السكري من النوع الثاني (2)، خاصة لمَرضى الذين يعانون زيادة الوزن، عندما لا يؤدي العلاج بالنظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية وحده إلى تحكم كافٍ في مستوى السكر بالدم.
• في البالغين، قد يُستخدم غلوكوفاج مفرده كعلاج أو مع أدوية أخرى للخافض عن طريق الفم مضادة لمرض السكري أو مع الإنسولين.
• في الأطفال بداية من سن العاشرة (10) وللمراهقين، قد يُستخدم غلوكوفاج مفرده كعلاج أو مع الإنسولين.
تبين انخفاض في مضاعفات السكري في مرضى السكري من النوع الثاني البالغين الذين يعانون زيادة الوزن، والذين خوضوا 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 الكِبَدي أكبر من أو يساوي 90 ml/دقيقة)
العلاج الأحادي ومع أدوية أخرى عن طريق الفم مضادة لمرض السكري
تبلغ جرعة البداية المعتادة 500 ملغ أو 850 ملغ من هيدروكلوريد الميتفورمين 2 أو 3 مرة في اليوم تُعطى مع الوجبات أو بعدها.
يجب تعديل الجرعة بعد 10 أو 15 يوماً على أساس قيامات الجلوكوز في الدم. تساعد زيادة الجرعة ببطء في تحسين درجة التحمل للمعدة والأمعاء.
بالإمكان استبدال قرصَين مغلفين من غلوكوفاج 500 ملغ بقرص مغلف واحد من غلوكوفاج 1000 ملغ لدى المرضى الذين يتلقون جرعة كبيرة من هيدروكلوريد الميتفورمين (ما بين 2 – 3 غرامات في اليوم).
تبلغ جرعة هيدروكلوريد الميتفورمين المقوص يوميا 3 أقراص مُقسّمة على ثلاث جرعات.
في حال الحاجة إلى الانتقال من عامل قوي آخر مضاد للسكري، أوقف تناول العامل الآخر وابدأ بتناول ميتفورمين بحسب الجرعة المذكورة أعلاه.
التناول بمصاحبة الإنسولين:
قد يُستخدم ميتفورمين مع الأنسولين في توليفة عقار لتحقيق التحكم بشكل أفضل في الجلوكوز في الدم. يُعطى هيدروكلوريد الميتفورمين بجرعة البداية المعتادة 500 ملغ أو 850 ملغ مرتين أو ثلاث مرات يومياً، في حين تُعدّل جرعة الأنسولين على أساس قيامات الجلوكوز في الدم.
كبار السن
نظراً لاحتمال إصابة المرضى من كبار السن بانخفاض في وظائف الكلى، يجب ضبط جرعة ميتفورمين استناداً إلى وظائف الكلى بانتظام (انظر القسم 4.4).
ضعف وظائف الكلى
يجب تقييم معدل الترشيح الكِبَدي 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 بوتيرة أعلى. على سبيل المثال كل 3-6 أشهر.

معدل الترشيح الكِبَدي (مل/دقيقة)	الإجراءات الواجبة	إجمالي الجرعة اليومية المقصوى (غرام/يوم)
60-89	يجب النظر في تخفيض الجرعة وفقاً لتدهور وظائف الكلى.	3000 mg
45-59	يجب مراجعة الفوائد المحتملة للاستمرار في الدواء، وفي الحالة التي يكون فيها الخطر الكلي (انظر القسم 4.4) قبل التدخل في بدء العلاج بواسطة ميتفورمين.	2000 mg
30-44	تبلغ جرعة البداية على الأقل نصف الجرعة القصوى.	1000 mg
أقل من 30	لا يُبدأ استعمال ميتفورمين.	-

الأطفال
معالجة أحادية الدواء وتوليفة تضم الأنسولين
• بالإمكان استعمال غلوكوفاج في الأطفال بداية من سن العاشرة وللمراهقين.
• 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 أو 15 يوماً على أساس قيامات الجلوكوز في الدم. تساعد زيادة الجرعة ببطء في تحسين درجة التحمل للمعدة والأمعاء. تبلغ جرعة هيدروكلوريد الميتفورمين المقصوى للمرضى الذين يتلقون جرعة يومية 2 غرام مُقسّمة على 2 أو 3 جرعة.

4.3 موانع الاستعمال
• الحساسية المفرطة للميتفورمين أو لأيٍّ من السوائل.
• أي نوع من الخماض الأيضي الحاد (مثل الخماض اللاكتيكي أو الخماض الكيتوني السكري)
• مرحلة ما قبل الغيبوبة السكرية.
• فشل كلوي شديد (معدل الترشيح الكِبَدي (GFR) أقل من 30 ml/دقيقة).
• الحالات الحادة التي قد تغير وظائف الكلى مثل: الجفاف، والعدوى الشديدة، والصدمة.
• مرض قد يسبب نقص مستوى الأكسجين (بخاصة الأمراض المزمنة) مثل: فشل القلب الاحتقاني، الفشل التنفسي، احتشاء عضلة القلب الحديث، الصدمة.
• قصور كبدي وتسمم كحولي حاد، وإدمان الكحوليات.

4.4 تحذيرات واحتياطات خاصة بالاستخدام
الخماض اللاكتيكي
يحدث الخماض اللاكتيكي وهو من مضاعفات الأيض النادرة لكنها ولكن الخطيرة، 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 بالخماض اللاكتيكي في حال الإصابة بالحماض. إرسال أو طي، شديد، أو حُمّى أو انخفاض معدل تناول السوائل، يجب إيقاف تناول ميتفورمين بشكل مؤقت ويُوصى بالتواصل مع اختصاص الرعاية الصحية.
يجب اتخاذ الحيطة والحذر عند بدء إعطاء المنتجات الدوائية التي تُلحِقه وظائف الكلى بشكل حاد (مثل مضادات ارتفاع الضغط، والأدوية المدرّة للبول، والعقاقير المضادة لالتهاب غير الستيروئيدي) للمرضى الذين يُعالَجون بواسطة ميتفورمين. من عوامل الخطورة الأخرى للإصابة بالخماض اللاكتيكي الإفراط في تناول الكحوليات، والقصور الكبدي، والسكري الغير خاضع للتحكم وبشكل مناسب، وفرط كيتون الجسم، والصيام لفترات طويلة، وأيّة حالات مرضية مرتبطة بنقص الأكسجين إلى جانب الاستخدام المصاحب للمنتجات الدوائية التي قد تسبب الخماض اللاكتيكي (انظر القسمين 4.3 و4.5).
يجب إعلام المرضى وأيّ مُقدمي الرعاية بخاطر الخماض اللاكتيكي. يمتاز الخماض اللاكتيكي بالأرَقِ الخماضية. وأيّة اضطرابات الهضم، والبطن، والتشنجات العضلية، والوَهَن، وانخفاض حرارة الجسم تتبعه غيبوبة. في حال الشك في وجود أعراض الخماض اللاكتيكي ، يجب على المَرضى 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 (أكثر من 5 ميليمول/لتر)، وزيادة في الفجوة الأنيونية ونسبة اللاكتات/البيروفات.

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

وظائف الكبد
يكون المَرضى الذين يشتمل الكبد لديهم لخطر أكبر لتقص مستوى الأكسجين في الدم وقصور الكلى. يجوز استعمال ميتفورمين لدى المرضى المصابين بفشل الكبد المزمن المستقر، بشرط مراقبة وظائف الكبد والكلى بشكل منتظم.

يُمنَع استعمال ميتفورمين لدى المَرضى المصابين بفشل الكبد الخاطر (انظر القسم 4.3).

تناول مواد التباين المحتوية على اليود
قد يؤدي إعطاء مواد التباين المحتوية على اليود إلى اعتلال الكلية المُسبّبَ بالتباين، مما يؤدي إلى تراكم الميتفورمين وزيادة خطر حدوث الحماض اللاكتيكي. يجب إيقاف ميتفورمين قبل عملية التصوير مع مواد تباين من هذا النوع أو أثناءها وبعد 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.
قد يُرصَد أثر لميتفورمين على النمو والبلوغ خلال الدراسات السريرية المُراقبة التي استمرت لمدة سنة واحدة، ولكن لا تتوفر أيّ بيانات طويلة الأجل عن هذه النقاط المحددة. بالتالي، يُوصى بمتابعة أثر 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 و 12 عاماً
لم يُدرَج سوى 15 مشاركاً تتراوح أعمارهم ما بين 10 و 12 عاماً في الدراسات السريرية المُراقبة التي أُجريَت 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.

اضطرابات أخرى
يجب أن يواصل كل المرضى اتباع نظامهم الغذائي، مع التوزيع المنتظم لما يتناولونه من الكربوهيدرات على مدار اليوم. أما المرضى الذين يعانون زيادة الوزن، فيجب أن يواصلوا نظامهم الغذائي المُقلّل للسعرات الحرارية. يجب إجراء الاختبارات المخبرية المعتادة بشكل منتظم لمُراقبة مرض السكري.
قد يقلل الميتفورمين من مستويات حمض الفوليك في البلازما. يُوصَى بإجراء علاج تعويضي لمنع حدوث فقر الدم الأرومي الناجم عن نقص الفوليك.
لا يؤثر الميتفورمين في مستويات فيتامين 12 حيث لم يزداد خطر انخفاض مستويات فيتامين ب 12 مع زيادة جرعة الميتفورمين . ومدة العلاج . و/ أو في المَرضى المعرّضين لعوامل الخطر التي 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 المُراقبة الدورية للميتامين ب 12 ضرورية في المَرضى الذين يعانون من عوامل الخطر التي قد تؤدي إلى نقص فيتامين ب 12. يجب أن يستمر العلاج بالميتفورمين طالما أنه مسموح به وغير متعارض مع المَرِض. وفي نفس الوقت من الممكن أن يتناول المَرِض العلاج نقص فيتامين ب 12 بما يتماشى مع الإرشادات السريرية الحالية .
لا يسبب ميتفورمين بمفرده نقص سكر الدم، وإنما يوصَى 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 يُوصَى بالاستعمال لمصاحبته
الكحول
ترتبط حالة التسمم الكحولي بزيادة خطر الخماض اللاكتيكي، لسببها في حالات الصيام أو سوء التغذية أو القصور الكِبَدي.
مواد التباين المحتوية على اليود:
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.
المُتفاعلات التي تستدعي احتياطات عند الاستعمال
بإمكان بعض المنتجات الدوائية أن تؤثر سلباً في وظائف الكلى الأمر الذي قد يزيد من خطر حدوث الخماض اللاكتيكي. على سبيل المثال، العقاقير المضادة لالتهاب، غير الستيروئيدية، بما فيها مثبطات الأكسيجناز الخَلَقي 2 الاختيارية (COX)، ومثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين (ACE)، والمدهمات مستقبلات الأنجيوتنسين 2، والأدوية المُدرّة للبول، وبخاصة منها الأدوية المُدرّة للبول الحَوِيّة. عند البدء، باستعمال هذه المُنتجات أو عند استعمالها في توليفة تضم ميتفورمين، من الجدوى مراقبة وظائف الكلى عن كثب.
المنتجات الدوائية ذات النشاط الذي يسبب ارتفاع فعلي في مستوى السكر في الدم (على سبيل المثال، الجلوكوكورتيكوئيدات (الطريقتين 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.
ثنائيات الكاتيونات العضوية
يُنبَذ ميتفورمين رُكزيا أكبر من ناقل الكاتيونات العضوية 1 وناقل الكاتيونات العضوية 2.
تناول ميتفورمين بالتزامن مع
• مثبطات ناقل الكاتيونات العضوية 1 (مثل فيراباميل) مما يحد من الفعالية.
• مُحرّضات 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 سيمبيتيدين، دولوتيغرافير، وإنالابتين، وإيماتوفاوتازول) مما قد يؤدي إلى خفض درجة تخلّص الكلى من ميتفورمين مما يؤدي بالتالي إلى زيادة في تركيز ميتفورمين في البلازما.
• مثبطات كل من ناقل الكاتيونات العضوية 1 وناقل الكاتيونات العضوية 2 (مثل كريزوتينيب وأولاباريب) مما قد يؤدي إلى تغيير فعالية تخلّص الكلى من ميتفورمين.
لذا يُوصَى باتخاذ الحيطة والحذر، خصوصاً لدى المرضى المصابين بضعف الكلى. عند تناول هذه الأدوية بالتزامن مع ميتفورمين، إذا دعت الحاجة، يجوز الخطر في تعديل جرعة ميتفورمين بما إن مثبطات/مُحرّضات ناقلات الكاتيونات العضوية قد تغيّر من فعالية ميتفورمين.

4.6 الحمولة، والحمل، والإرضاع
الحمل
بُرابط ارتفاع السكر في الدم المنضبط في مرحلة ما قبل الحمل بأدلة، الحمل بزيادة مخاطر التشوهات الخلقية وفقدان الحمل وارتفاع ضغط الدم التاجم عن الحمل وسمم 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 المُرتبطة بفرط سكر الدم على الأم والطفل.الميتفورمين يعبر المشيمة.مستويات يمكن أن تكون عالية مثل تركيزات الأنهات. تبين كمية كبيرة من البيانات حول النساء الحوامل (أكثر من 1000 نتيجة مكتوفة) من دراسة أترابية فاقة على السجل والبيانات المنشورة (الحليلات الثنوية ودراسات السريرية والحالات) إلى عدم وجود خطر متزايد من التشوهات الخلقية والإسقاط والسمية الجنين/ حديثي الولادة بعد التعرض للميتفورمين في الرحم. و/ أو أثناء العمل.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 والإجتماعي عند عمر 4 سنوات بعد الأطفال المعرضين أثناء الحمل على الرغم من أن البيانات المتعلقة بالنتائج طويلة الأمد محدودة.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/الرُّضّع الذين يرضعون رضاعة طبيعية. مع ذلك، ولأن البيانات المنقوطة محدودة، لا يُوصى باتخاذ الرضاع الطبيعي أثناء العلاج بواسطة ميتفورمين. يجب اتخاذ قرار بما إذا كان يجب إيقاف الإرضاع الطبيعي، مع وضع كل من فوائد الإرضاع الطبيعي والخطر المحتمل لتأثّر السلبية على الطفل في الاعتبار.
الخصوبة
لا تتأثر خصوبة الجرذان الذكور أو الإناث بالميتفورمين عند إعطائه لهم بجرعات عالية تصل إلى 600 ملغ/كغم/يوم، وهي جرعة تعادل تقريباً 5ثلاث أضعاف الجرعة اليومية القصوى المُوصَى 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 المغليتينيدات).

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 مُوزّعاً 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 يساوي 1 من 10؛ شائع: أكثر من أو يساوي 1 من 100، وأقل من 1 من 10؛ غير شائع: أكثر من أو يساوي 1 من 1000، وأقل من 1 من 100؛ نادر: أكثر من أو يساوي 1 من 10000، وأقل من 1 من 1000؛ نادر جداً: أقل من 1 من 10000.
لقد رُوود النمط الخلل الحالية ضمن كل واحدة من مجموعات الوتيرة بالترتيب من الأكثر إلى الأقل خطورة.
اضطرابات الجهاز الهضمي
شائعة :
• نقص / نقص فيتامين ب 12 (انظر القسم 4.4) .
نادر جداً :
• الحماض الاكتيكي (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 تحسين درجة التحمل الجهاز الهضمي.

اضطرابات الكبدية والصفراوية
نادرة جداً
• تقارير منقوطة 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 احمرار ، حكاك والشرى

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

الإبلاغ عن الردود العكسية المشتبه بها
من الأهمية الإبلاغ عن ردود الفعل العكسية المشتبه بها بعد تُرخيص المنتجات الطبية. إذ إن ذلك يسمح بالمراقبة المُستمرة لمدى التوازن بين فوائد المنتجات الدوائية ومخاطرها. يُطلَب من اختصاصيي الرعاية الصحية الإبلاغ عن أيّ ردود فعل عكسية بشدّته 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 الحماض اللاكتيكي في هذه الظروف. قد تؤدي جرعة زائدة كبيرة من ميتفورمين أو لمخاطر المصاحبة لها إلى الحماض اللاكتيكي. يعد الحماض اللاكتيكي حالة طبية طارئة، ويجب علاجه في المستشفى. الطريقة الأكثر فعّالية لإزالة اللاكتات والميتفورمين هي ديَلِزة 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 المُضاد لارتفاع سكر الدم، والذي يعمل على خفض مستوى الجلوكوز في البلازما الفاعدي 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.
• العمل، من خلال زيادة الحساسية للأنسولين، مما يحسّن امتصاص واستعمال الجلوكوز الطرفي
• وتأخير امتصاص الجلوكوز في الأمعاء.
يشكل خاص عند وصفه للأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 10 و 12 عاماً.
لم يُدرَج سوى 15 مشاركاً تتراوح أعمارهم ما بين 10 و12 عاماً في الدراسات السريرية المُراقبة التي أُجريَت 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.

اضطرابات أخرى
يجب أن يواصل كل المرضى اتباع نظامهم الغذائي، مع التوزيع المنتظم لما يتناولونه من الكربوهيدرات على مدار اليوم. أما المرضى الذين يعانون زيادة الوزن، فيجب أن يواصلوا نظامهم الغذائي المُقلّل للسعرات الحرارية. يجب إجراء الاختبارات المخبرية المعتادة بشكل منتظم لمُراقبة مرض السكري.
قد يقلل الميتفورمين من مستويات حمض الفوليك في البلازما. يُوصَى بإجراء علاج تعويضي لمنع حدوث فقر الدم الأرومي الناجم عن نقص الفوليك.
لا يؤثر الميتفورمين في مستويات فيتامين ب 12 حيث لم يزداد خطر انخفاض مستويات فيتامين ب 12 مع زيادة جرعة الميتفورمين . ومدة العلاج . و/ أو في المَرضى المعرّضين لعوامل الخطر التي 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 المُراقبة الدورية للميتامين ب 12 ضرورية في المَرضى الذين يعانون من عوامل الخطر التي قد تؤدي إلى نقص فيتامين ب 12. يجب أن يستمر العلاج بالميتفورمين طالما أنه مسموح به وغير متعارض مع المَرِض. وفي نفس الوقت من الممكن أن يتناول المَرِض العلاج نقص فيتامين ب 12 بما يتماشى مع الإرشادات السريرية الحالية .
لا يسبب ميتفورمين بمفرده نقص سكر الدم، وإنما يوصَى 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 يُوصَى بالاستعمال لمصاحبته
الكحول
ترتبط حالة التسمم الكحولي بزيادة خطر الخماض اللاكتيكي، لسببها في حالات الصيام أو سوء التغذية أو القصور الكِبَدي.
مواد التباين المحتوية على اليود:
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.
المُتفاعلات التي تستدعي احتياطات عند الاستعمال
بإمكان بعض المنتجات الدوائية أن تؤثر سلباً في وظائف الكلى الأمر الذي قد يزيد من خطر حدوث الخماض اللاكتيكي، على سبيل المثال، العقاقير المضادة لالتهاب، غير الستيروئيدية، بما فيها مثبطات الأكسيجناز الخَلَقي 2 الاختيارية (COX)، ومثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين (ACE)، والمدهمات مستقبلات الأنجيوتنسين 2، والأدوية المُدرّة للبول، وبخاصة منها الأدوية المُدرّة للبول الحَوِيّة. عند البدء، باستعمال هذه المُنتجات أو عند استعمالها في توليفة تضم ميتفورمين، من الجدوى مراقبة وظائف الكلى عن كثب.
المنتجات الدوائية ذات النشاط الذي يسبب ارتفاع فعلي في مستوى السكر في الدم (على سبيل المثال، الجلوكوكورتيكوئيدات (الطريقتين 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.
ثنائيات الكاتيونات العضوية
يُنبَذ ميتفورمين رُكزيا أكبر من ناقل الكاتيونات العضوية 1 وناقل الكاتيونات العضوية 2.
تناول ميتفورمين بالتزامن مع
• مثبطات ناقل الكاتيونات العضوية 1 (مثل فيراباميل) مما يحد من الفعالية.
• مُحرّضات 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 سيمبيتيدين، دولوتيغرافير، وإنالابتين، وتريغيبورايد، وفانديتانيب، وإيماتوفاوتازول) مما قد يؤدي إلى خفض درجة تخلّص الكلى من ميتفورمين مما يؤدي بالتالي إلى زيادة في تركيز ميتفورمين في البلازما.
• مثبطات كل من ناقل الكاتيونات العضوية 1 وناقل الكاتيونات العضوية 2 (مثل كريزوتينيب وأولاباريب) مما قد يؤدي إلى تغيير فعالية تخلّص الكلى من ميتفورمين.
لذا يُوصَى باتخاذ الحيطة والحذر، خصوصاً لدى المرضى المصابين بضعف الكلى. عند تناول هذه الأدوية بالتزامن مع ميتفورمين، إذا دعت الحاجة، يجوز الخطر في تعديل جرعة ميتفورمين بما إن مثبطات/مُحرّضات ناقلات الكاتيونات العضوية قد تغيّر من فعالية ميتفورمين.

4.6 الحمولة، والحمل، والإرضاع
الحمل
بُرابط ارتفاع السكر في الدم المنضبط في مرحلة ما قبل الحمل بأدلة، الحمل بزيادة مخاطر التشوهات الخلقية وفقدان الحمل وارتفاع ضغط الدم التاجم عن الحمل وسمم 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 المُرتبطة بفرط سكر الدم على الأم والطفل.الميتفورمين يعبر المشيمة.مستويات يمكن أن تكون عالية مثل تركيزات الأنهات. تبين كمية كبيرة من البيانات حول النساء الحوامل (أكثر من 1000 نتيجة مكتوفة) من دراسة أترابية فاقة على السجل والبيانات المنشورة (الحليلات الثنوية ودراسات السريرية والحالات) إلى عدم وجود خطر متزايد من التشوهات الخلقية والإسقاط والسمية الجنين/ حديثي الولادة بعد التعرض للميتفورمين في الرحم. و/ أو أثناء العمل.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 والإجتماعي عند عمر 4 سنوات بعد الأطفال المعرضين أثناء الحمل على الرغم من أن البيانات المتعلقة بالنتائج طويلة الأمد محدودة.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/الرُّضّع الذين يرضعون رضاعة طبيعية. مع ذلك، ولأن البيانات المنقوطة محدودة، لا يُوصى باتخاذ الرضاع الطبيعي أثناء العلاج بواسطة ميتفورمين. يجب اتخاذ قرار بما إذا كان يجب إيقاف الإرضاع الطبيعي، مع وضع كل من فوائد الإرضاع الطبيعي والخطر المحتمل لتأثّر السلبية على الطفل في الاعتبار.
الخصوبة
لا تتأثر خصوبة الجرذان الذكور أو الإناث بالميتفورمين عند إعطائه لهم بجرعات عالية تصل إلى 600 ملغ/كغم/يوم، وهي جرعة تعادل تقريباً 5ثلاث أضعاف الجرعة اليومية القصوى المُوصَى 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 المغليتينيدات).

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 مُوزّعاً 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 يساوي 1 من 10؛ شائع: أكثر من أو يساوي 1 من 100، وأقل من 1 من 10؛ غير شائع: أكثر من أو يساوي 1 من 1000، وأقل من 1 من 100؛ نادر: أكثر من أو يساوي 1 من 10000، وأقل من 1 من 1000؛ نادر جداً: أقل من 1 من 10000.
لقد رُوود النمط الخلل الحالية ضمن كل واحدة من مجموعات الوتيرة بالترتيب من الأكثر إلى الأقل خطورة.
اضطرابات الجهاز الهضمي
شائعة :
• نقص / نقص فيتامين ب 12 (انظر القسم 4.4) .
نادر جداً :
• الحماض الاكتيكي (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 تحسين درجة التحمل الجهاز الهضمي.

اضطرابات الكبدية والصفراوية
نادرة جداً
• تقارير منقوطة 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 احمرار ، حكاك والشرى

الأطفال
في البيانات المنشورة وبيانات ما بعد التسويق وفي الدراسات السريرية المُراقبة في عدد محدود من الأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 10-16عاماً والذين تم ملاحظتهم