NOVARTIS

جالفوسميت(م)

التركيب
المواد الفعالة: فيلداجليبتين وميتفورمين هيدروكلوريد
السواغ: سواغ لعمل أقراص

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة
تحتوي الأقراص المغلّفة على:
- ٥٠ مجم فيلداجليبتين و ٥٠٠ مجم ميتفورمين هيدروكلوريد، أو
- ٥٠ مجم فيلداجليبتين و ٨٥٠ مجم ميتفورمين هيدروكلوريد، أو
- ٥٠ مجم فيلداجليبتين و ١٠٠٠ مجم ميتفورمين هيدروكلوريد

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
يوصى باستعمال جالفوسميت كإضافة مع النظام الغذائي والرياضة في المرضى الذين لديهم النوع ٢ من مرض السكر ولا يحققون السيطرة الكافية على جلوكوز الدم باستخدام ميتفورمين هيدروكلوريد بمفرده أو فيلداجليبتين بمفرده، أو في المرضى الذين يستخدمون بالفعل توليفة حرة من ميتفورمين هيدروكلوريد وفيلداجليبتين.

الجرعة وطريقة الاستعمال
يتم ضبط العلاج المضاد لمرض السكر بشكل فردي بناء على فاعلية الدواء وقدرة المريض على تحمله. عند استعمال جالفوسميت، لا ينبغي تجاوز الجرعة اليومية القصوى الموصَى بها ١٠٠ مجم فيلداجليبتين.
يتم تحديد الجرعة الابتدائية الموصَى بها من جالفوسميت بناء على النظام الحالي من فيلداجليبتين و/أو ميتفورمين. يجب إعطاء جالفوسميت مع الطعام لتقليل الآثار الهضمية المناوئة الناجمة عن ميتفورمين.

الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لا يحققون السيطرة الكافية باستخدام فيلداجليبتين كعلاج أحادي
بناء على الجرعة الابتدائية المعتادة من ميتفورمين (الجرعة اليومية: ٥٠٠-١٠٠٠ مجم)، يتم البدء في إعطاء جالفوسميت أقراص بالتركيز ٥٠ مجم/ ٥٠٠ مجم، أو ٥٠ مجم/ ٨٥٠ مجم مرتين يومياً، مع معايرة جرعة ميتفورمين تدريجياً بناء على تقييم الاستجابة العلاجية.

الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لا يحققون السيطرة الكافية باستخدام ميتفورمين كعلاج أحادي
بناء على الجرعة الحالية من ميتفورمين، يتم البدء في إعطاء جالفوسميت أقراص إما بالتركيز ٥٠ مجم/ ٥٠٠ مجم، أو ٥٠ مجم/ ٨٥٠ مجم، أو ٥٠ مجم/ ١٠٠٠ مجم مرتين يومياً.

الجرعة الابتدائية في المرضى الذين يتم تحويلهم إلى استعمال جالفوسميت بدلاً من التوليفة الحرة ميتفورمين وفيلداجليبتين
بناء على الجرعة الحالية من ميتفورمين أو فيلداجليبتين، يتم البدء في إعطاء جالفوسميت أقراص إما بالتركيز ٥٠ مجم/ ٥٠٠ مجم، أو ٥٠ مجم/ ٨٥٠ مجم، أو ٥٠ مجم/ ١٠٠٠ مجم.

مرضى الضعف الكلوي
لا ينبغي استعمال جالفوسميت في المرضى الذين لديهم فشل كلوي أو خلل في الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين ≥ ٦٠ ملليلتر/ دقيقة؛ انظر **موانع الاستعمال** و**التحذيرات والاحتياطات**).

مرضى الضعف الكبدي
لا يوصى باستعمال جالفوسميت في المرضى الذين لديهم خلل في وظيفة الكبد، بما في ذلك المرضى الذين لديهم AST أو ALT قبل العلاج > ٢,٥ × الحد الأعلى للطبيعي (ULN) (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

المرضى المسنون
يُفرز ميتفورمين عبر الكلى، والمرضى المسنون لديهم قابلية لنقص الوظيفة الكلوية. لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بصفة منتظمة في المرضى المسنين الذين يستعملون جالفوسميت. لا ينبغي استعمال جالفوسميت في المرضى المسنين إلا إذا كانت الوظيفة الكلوية لديهم طبيعية (انظر **موانع الاستعمال** و**التحذيرات والاحتياطات**).

الأطفال والمراهقون
لم يتم تأكيد أمان وفاعلية جالفوسميت في المرضى تحت ١٨ سنة من العمر. لذلك لا يوصَى باستعمال جالفوسميت في المرضى الأطفال.

موانع الاستعمال
- الحساسية المفرطة للمواد الفعالة أو لأي من السواغ
- الحماض الكيتوني الناتج عن مرض السكر أو ما قبل غيبوبة مرض السكر
- الضعف الكلوي أو خلل الوظيفة الكلوية، وتعريفه هو أن تصفية الكرياتينين < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة (انظر **التحذيرات والاحتياطات**)
- الأحوال الحادة القادرة على تغيير الوظيفة الكلوية، مثل:
  - الجفاف
  - العدوى الشديدة
  - الصدمة
  - حقن مواد التباين الأيودينية داخل الأوعية الدموية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**)
- المرض الحاد أو المزمن الذي قد يسبب نقص تأكسج الأنسجة، مثل:
  - الفشل القلبي
  - الفشل التنفسي
  - الاحتشاء الحديث لعضلة القلب
  - الصدمة
- الضعف الكبدي (انظر **الجرعة وطريقة الاستعمال**، و**التحذيرات والاحتياطات**، و **الآثار المناوئة**)
- التسمم الحاد بالكحول، إدمان الكحول
- الإرضاع (انظر **الحمل والإرضاع**)

التحذيرات والاحتياطات
جالفوسميت
اعتبارات عامة
جالفوسميت ليس بديلاً للأنسولين في المرضى الذين يحتاجون للأنسولين، ولا ينبغي استعمال جالفوسميت في المرضى الذين لديهم النوع ١ من مرض السكر أو في المرضى الذين لديهم حماض كيتوني.

فيلداجليبتين
الضعف الكبدي
لا يوصَى باستعمال فيلداجليبتين في المرضى الذين لديهم خلل في وظيفة الكبد، بما في ذلك المرضى الذين لديهم مستويات AST أو ALT قبل العلاج > ٢,٥ × ULN. لذلك لا يوصَى باستعمال جالفوسميت في مرضى الضعف الكبدي.

مراقبة الإنزيمات الكبدية
وردت تقارير عن خلل الوظيفة الكبدية (تشمل حالات نادرة من الالتهاب الكبدي). في هذه الحالات، لم تحدث لدى المرضى بصفة عامة أي أعراض أو عواقب إكلينيكية، وعادت نتائج اختبارات الوظيفة الكبدية إلى الطبيعي عقب وقف العلاج. يجب إجراء اختبارات الوظيفة الكبدية قبل بدء استعمال جالفوسميت من أجل معرفة قيم خط البداية لدى المريض. يجب مراقبة الوظيفة الكبدية أثناء استعمال جالفوسميت على فترات كل ثلاثة أشهر خلال السنة الأولى، ثم بصفة دورية بعد ذلك. المرضى الذين ترتفع لديهم مستويات الترانسأمينيز يجب أن تُكرر لهم الاختبارات، وإذا تم تأكيد نتائجهم، يجب مراقبتهم بصفة متكررة إلى أن تعود نتائج الاختبارات إلى الطبيعي. يوصى بوقف استعمال جالفوسميت في المرضى الذين ترتفع لديهم مستويات AST أو ALT ≤ ٣ × ULN.
المرضى الذين يحدث لديهم يرقان أو علامات أخرى تدل على خلل الوظيفة الكبدية يجب أن يوقفوا استعمال جالفوسميت.
لا ينبغي الرجوع مرة أخرى إلى استعمال جالفوسميت عقب وقف استعماله وعودة اختبارات الوظيفة الكبدية إلى الطبيعي.

الأمراض الجلدية
وردت تقارير عن حدوث آفات جلدية على أطراف القردة، مثلاً في شكل نفطات وقروح، في دراسات السُمية غير الإكلينيكية بالارتباط باستعمال فيلداجليبتين (انظر **البيانات قبل الإكلينيكية**). رغم عدم مشاهدة زيادة في معدل حدوث الآفات الجلدية في الدراسات الإكلينيكية، إلا أن الخبرة محدودة في المرضى الذين لديهم مضاعفات جلدية ناتجة عن مرض السكر. لذلك يوصى بمراقبة الاضطرابات الجلدية مثل تكوين النفطات أو القروح – كما هو متبع روتينياً في مرضى السكر.

ميتفورمين
الحماض اللاكتيكي
الحماض اللاكتيكي هو أحد المضاعفات الأيضية النادرة جداً (٣ حالات من كل ١٠٠,٠٠٠ مريض- سنة) ولكنها خطيرة، ومصحوبة بمعدلات وفاة عالية إذا لم يُقدم العلاج الفوري. وهي قد تحدث بسبب تراكم ميتفورمين. قد يكون الفشل الكلوي الحاد (العضوي أو الوظيفي) هو السبب في تراكم ميتفورمين.
حالات الحماض اللاكتيكي التي تم الإبلاغ عنها حتى الآن بالارتباط بميتفورمين، كانت في مرضى لديهم ضعف كلوي ملحوظ. من الممكن ومن الواجب تقليل معدل حدوث الحماض اللاكتيكي أيضاً من خلال المراقبة الدورية حتى لعوامل المخاطرة غير المرتبطة بميتفورمين، مثل ضعف السيطرة على مرض السكر، والحماض الكيتوني، والصيام الطويل، وفرط تناول الكحول، والضعف الكبدي، وأي حالات مصحوبة بنقص الأكسجة.
لا توجد علامات وأعراض مسبقة محددة، وقد تظهر الحالة في شكل تقلصات عضلية مصحوبة باضطرابات هضمية، وألم بطني، وزيادة سرعة التنفس، ووهن شديد. يجب على الطبيب المعالج أن يلاحظ هذه الأعراض. يجب أيضاً أن يقوم الطبيب بإعطاء معلومات للمرضى عن العلامات التي قد تحدث مع الحماض اللاكتيكي.
يتميز الحماض اللاكتيكي بضيق التنفس الحماضي، والألم البطني، ونقص حرارة الجسم، ويتبعه غيبوبة. يمكن اكتشاف العلامات والأعراض من خلال القياسات المعملية التالية: انخفاض pH الدم، مستويات اللاكتات في البلازما > ٥ مللي مول/ لتر، زيادة الفجوة الأنيونية، وارتفاع نسبة لاكتات/ بايروفات.
إذا تم الاشتباه في الحماض اللاكتيكي، يجب وقف استعمال ميتفورمين وإدخال المريض فوراً إلى المستشفى. من الفعال جداً التخلص من كل من اللاكتات وميتفورمين بالديلزة الدموية (انظر **تجاوز الجرعة**).

الوظيفة الكلوية (انظر موانع الاستعمال)
يُفرَز ميتفورمين بواسطة الكلى، لذلك يجب مراقبة تصفية الكرياتينين قبل بدء العلاج، وبصفة منتظمة بعد ذلك:
- مرة في السنة في المرضى الذين لديهم الوظيفة الكلوية طبيعية.
- حسب تقدير الطبيب في المرضى الذين لديهم المستويات عند الحد الأدنى للنطاق الطبيعي، أو في المرضى المسنين وذلك لأن نقص الوظيفة الكلوية غير المصحوب بأعراض يحدث في المرضى المسنين بصفة خاصة.

يجب توخي الحذر الخاص في الأحوال التي قد تضعف فيها الوظيفة الكلوية بسبب عوامل مؤهبة أو ربما بسبب استعمال أدوية مرافقة (مثلاً عند بدء العلاج بمدرات البول، أو الأدوية الخافضة لضغط الدم، أو الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs).

مواد التباين الأيودينية
عند إعطاء مواد التباين الأيودينية بالحقن داخل الأوعية الدموية لإجراء الاختبارات بالأشعة (تصوير الجهاز البولي، تصوير الأوعية الدموية، إلخ) قد يؤدي ذلك إلى الفشل الكلوي. لذلك يجب وقف استعمال جالفوسميت قبل أو في وقت إجراء الاختبار، ولا ينبغي استئنافه إلا بعد مرور ٤٨ ساعة على الأقل، وفقط بعد قياس الوظيفة الكلوية والتأكد من أنها طبيعية.

العمليات الجراحية
يجب وقف استعمال جالفوسميت قبل ٤٨ ساعة من إجراء جراحة منظمة تحت التخدير العام، أو الشوكي، أو فوق الجافية. لا ينبغي استئناف العلاج بميتفورمين قبل مرور ٤٨ ساعة على الجراحة، وفقط بعد استئناف التغذية بالفم، على أن تكون الوظيفة الكلوية طبيعية.

تناول الكحول
يؤدي الكحول إلى اشتداد أثر ميتفورمين على أيض اللاكتات. لذلك يجب تحذير المرضى من الإفراط في تناول الكحول أثناء استعمال جالفوسميت.

مستويات فيتامين ب$_{١٢}$
يحدث بالارتباط بميتفورمين نقص في مستويات فيتامين ب$_{١٢}$ في المصل، بدون مظاهر إكلينيكية، في حوالي ٧٪ من المرضى. هذا النقص يكون مصحوباً في حالات نادرة جداً بحدوث أنيميا ويبدو أنه قابل للعكس بسرعة عند وقف ميتفورمين و/أو إعطاء مكملات من فيتامين ب$_{١٢}$. يوصَى بإجراء قياسات الدم بصفة سنوية على الأقل في المرضى الذين يتلقون جالفوسميت. أي اضطراب يحدث يجب فحصه وعلاجه بالشكل المناسب.

التغير في الحالة الإكلينيكية للمرضى الذين لديهم النوع ٢ من مرض السكر الخاضع للسيطرة من قبل
المرضى الذين لديهم النوع ٢ من مرض السكر الخاضع للسيطرة من قبل باستخدام جالفوسميت، ويحدث لديهم اختلالات معملية أو اعتلال إكلينيكي (لا سيما الاعتلال المبهم أو غير المحدد) يجب تقييمهم فوراً من جهة الحماض الكيتوني و/أو الحماض اللاكتيكي. إذا حدث حماض، يجب أن يوقف فوراً استعمال جالفوسميت واتخاذ الإجراءات المناسبة.

نقص سكر الدم
لا يحدث عادةً نقص سكر الدم في المرضى الذين يتلقون جالفوسميت بمفرده، ولكنه قد يحدث في حالة نقص تناول السعرات، أو في حالة التدريب العنيف غير المصحوب بتعويض السعرات، أو إذا تم تناول الكحول. المرضى المسنون، أو الواهنون، أو الذين يعانون من سوء التغذية، والمرضى الذين لديهم قصور في الغدة الكظرية أو النخامية، أو الذين لديهم تسمم بالكحول، هم أكثر قابلية لحدوث آثار نقص سكر الدم. قد يكون من الصعب اكتشاف نقص سكر الدم في المسنين وفي المرضى الذين يستعملون حاصرات البيتا.

فقدان السيطرة على جلوكوز الدم
عندما يتعرض المريض الذي يتلقى علاجاً لمرض السكر للإجهاد مثل الحمى، الرضوض، العدوى، الجراحة، إلخ، قد يحدث فقدان مؤقت للسيطرة على سكر الدم. في مثل هذه الحالات، قد يلزم وقف استعمال جالفوسميت وإعطاء الأنسولين بصفة مؤقتة. يمكن استئناف جالفوسميت بعد زوال النوبة الحادة.

التآثرات
جالفوسميت
لم تُجرَ مع جالفوسميت دراسات التآثر الرسمية. البيانات التالية تُشير إلى المعلومات المتاحة عن المواد الفعالة كل على حدة.

فيلداجليبتين
فيلداجليبتين لا يثبط ولا يحرض إنزيمات CYP450، وبالتالي فمن غير المرجح أن يتآثر مع الأدوية المصاحبة التي تؤيض بواسطة CYP450 أو التي تعمل كمثبطات، أو محرضات لهذه الإنزيمات.
تم إجراء دراسات على التآثرات الدوائية باستخدام الأدوية التي توصف معاً عادةً لمرضى النوع ٢ من مرض السكر، أو الأدوية التي لها نافذة علاجية ضيقة. كنتيجة لهذه الدراسات، لم تُشاهَد أي تآثرات يُعتد بها إكلينيكياً مع الأدوية الأخرى المضادة لمرض السكر التي تؤخذ بالفم (جليبنكلاميد، بيوجليتازون، ميتفورمين)، أو أملوديبين، ديجوكسين، راميبريل، سيمفاستاتين، فالسارتان، وارفارين.

ميتفورمين
تآثرات تؤثر على فاعلية ميتفورمين
تقليل الفاعلية الخافضة لسكر الدم
الجلوكوكورتيكويدات (الجهازية والموضعية)، ومشددات بيتا ٢، ومدرات البول، ومركبات الفينوثيازين (مثل كلوربرومازين)، والهرمونات الدرقية، والإستروجينات، وأقراص منع الحمل، ومستحضرات بدائل الهرمونات، والفينيتوين، وحمض نيكوتينيك، وحاصرات قناة الكالسيوم، وأيزونيازيد، وتتراكوساكتيد، قد تؤدي إلى ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم.

تشديد الفاعلية الخافضة لسكر الدم
يؤدي فيوروسيميد إلى زيادة مستويات ميتفورمين في البلازما (C_{max} بنسبة ٢٢٪، AUC بنسبة ١٥٪) مع عدم حدوث تغير ملموس في التصفية الكلوية.
يؤدي نيفيديبين إلى زيادة مستويات ميتفورمين في البلازما (C_{max} بنسبة ٢٠٪، AUC بنسبة ٩-٢٠٪) من خلال زيادة امتصاص ميتفورمين.
يؤدي سيميتيدين إلى زيادة C_{max} الخاص بميتفورمين بنسبة ٦٠٪، و AUC بنسبة ٤٠٪. لا يتأثر العمر النصفي لإطراح ميتفورمين. المواد الأخرى النشطة (أميلوريد، ديجوكسين، مورفين، بروكيناميد، كينيدين، كينين، رانيتيدين، تريامترين، ترايميثوبريم، فانكومايسين) التي يتم إطراحها بالإفراز النبيبي الكلوي النشط، قادرة على التآثر مع ميتفورمين. لذلك يجب إجراء مراقبة دقيقة للمرضى الذين يتلقون هذه المستحضرات الدوائية أثناء استعمال ميتفورمين.
قد تؤدي مثبطات ACE إلى خفض الجلوكوز في الدم.
قد تؤدي أيضاً حاصرات البيتا إلى خفض الجلوكوز في الدم، رغم أن حاصرات البيتا الانتقائية للقلب (الانتقائية لبيتا-١) تُحدث هذه التآثرات بدرجة أقل كثيراً عما تُحدثه المواد غير الانتقائية للقلب.
قد يؤدي إعطاء مثبطات MAO بالتزامن مع مضادات مرض السكر التي تؤخذ بالفم إلى تحسين القدرة على تحمل الجلوكوز وزيادة التأثير الخافض لسكر الدم.
قد يؤدي التناول المتزامن للكحول إلى اشتداد تأثير ميتفورمين الخافض لسكر الدم، حتى أنه قد يسبب غيبوبة نقص سكر الدم.

زيادة أو نقص تأثير ميتفورمين الخافض لسكر الدم
قد تؤدي مضادات H_2، وكلونيدين، وريزربين، إلى زيادة أو خفض تأثير ميتفورمين.
شوهدت اضطرابات في السيطرة على جلوكوز الدم (تشمل زيادة أو نقص سكر الدم) عقب إعطاء كينولون بالاشتراك مع ميتفورمين.

التآثرات التي تؤدي إلى زيادة الآثار المناوئة لميتفورمين
مدرات البول
خلل الوظيفة الكلوية بسبب مدرات البول (لا سيما مدرات البول العروية) قد يسبب الحماض اللاكتيكي. تؤدي أيضاً مدرات البول إلى ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم.

مواد التباين الأيودينية
انظر **التحذيرات والاحتياطات** بشأن المعلومات عن التآثرات مع المواد الأيودينية الخاصة بالتباين الإشعاعي، ومخاطرة ما ينتج عنها من حماض لاكتيكي.

الكحول
التسمم الحاد بالكحول في المرضى الذين يستعملون ميتفورمين يُزيد من مخاطرة الحماض اللاكتيكي، لا سيما بعد الصيام أو في وجود سوء تغذية أو ضعف كبدي.

التآثرات التي تؤثر على فاعلية المواد الأخرى
يؤدي ميتفورمين إلى خفض مستويات فيوروسيميد في البلازما (C_{max} بنسبة ٣٣٪، AUC بنسبة ١٢٪)، وإلى تقليل العمر النصفي النهائي بنسبة ٣٢٪، بدون تغيير التصفية الكلوية لفيوروسيميد.
قد ينخفض تأثير فينبروكومون وذلك لأن إطراحه يكون أسرع بسبب ميتفورمين.
أظهرت دراسات التآثر مع جليبنكلاميد، ونيفيديبين، وإيبوبروفين، وبروبرانولول، عدم حدوث آثار يُعتد بها إكلينيكياً على معايير الحرائك الدوائية لهذه المواد.

تآثرات أخرى
قد تقل القدرة على ملاحظة العلامات المحذرة من نقص سكر الدم بسبب آثار الأدوية الداحضة للسمبثاوي (مثل حاصرات البيتا، كلونيدين، جوانيثيدين، ريزربين).

الحمل والإرضاع
الحمل
لا توجد بيانات كافية عن استعمال جالفوسميت في النساء الحوامل. أظهرت الدراسات في الحيوانات حدوث سُمية تناسلية مع الجرعات العالية من فيلداجليبتين، غير أنه لا يوجد دليل على حدوث سُمية تناسلية مع ميتفورمين. في الدراسات في الحيوانات، لم يوجد دليل على حدوث مسخ مع فيلداجليبتين وميتفورمين، غير أنه قد شوهدت آثار سامة للجنين مع الجرعات السامة للأم (انظر **البيانات قبل الإكلينيكية**). لا تُعرَف ما هي المخاطرة الكامنة على الإنسان. لا ينبغي استعمال جالفوسميت أثناء الحمل.

الإرضاع
أظهرت الدراسات في الحيوانات أن كلاً من فيلداجليبتين وميتفورمين يُفرزان في اللبن. لا يُعرَف ما إذا كان فيلداجليبتين يُفرَز في لبن الإنسان، غير أن ميتفورمين يُفرَز بكميات صغيرة في لبن الإنسان. نظراً لوجود مخاطرة كامنة بانخفاض سكر الدم لدى المولود بالارتباط بميتفورمين، ونظراً لنقص البيانات في الإنسان بشأن فيلداجليبتين، لا ينبغي استعمال جالفوسميت في النساء المرضعات (انظر **موانع الاستعمال**).

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
لم تُجرَ دراسات على آثار هذا المستحضر على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات، لذلك يجب على المرضى الذين يشعرون بدوار أن يتجنبوا القيادة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة
جالفوسميت
لم تُجرَ تجارب إكلينيكية علاجية على جالفوسميت. غير أنه قد تم إثبات التكافؤ الحيوي بين جالفوسميت وبين الإعطاء المشترك لفيلداجليبتين وميتفورمين (انظر **الحرائك الدوائية**). البيانات المذكورة هنا متعلقة بالإعطاء المشترك لفيلداجليبتين وميتفورمين، حيث تمت إضافة فيلداجليبتين إلى ميتفورمين. لم تُجرَ دراسات على إضافة ميتفورمين إلى فيلداجليبتين.
تم الإبلاغ عن حالات نادرة من الوذمة الوعائية مع فيلداجليبتين بمعدل مماثل لما يحدث في مجموعة الضبط. تم الإبلاغ عن عدد أكبر من الحالات عند إعطاء فيلداجليبتين بالاشتراك مع مثبط ACE. معظم الأحداث كانت خفيفة في شدتها واختفت مع استمرار استعمال فيلداجليبتين.
تم الإبلاغ عن حالات نادرة من خلل الوظيفة الكبدية (تشمل الالتهاب الكبدي) مع فيلداجليبتين. في هذه الحالات، لم تحدث لدى المرضى بصفة عامة أي أعراض أو عواقب إكلينيكية، وعادت الوظيفة الكبدية إلى الطبيعي عقب وقف العلاج. في الدراسات المنضبطة على العلاج الأحادي والعلاج الإضافي، بمدة تصل إلى ٢٤ أسبوعاً، كان معدل حدوث ارتفاعات في ALT أو AST ≤ ٣ × ULN (في قياسين متتاليين على الأقل أو في الزيارة النهائية مع تلقي العلاج) ٢,٠٪ مع فيلداجليبتين ٥٠ مجم مرة واحدة يومياً، و ٣,٠٪ مع فيلداجليبتين ٥٠ مجم مرتين يومياً، و ٢,٠٪ مع جميع أدوية المقارنة. هذه الارتفاعات في الترانسأمينيز كانت عادةً غير مصحوبة بأعراض، وغير متزايدة، وغير مصحوبة بركود صفراوي أو يرقان.
في الدراسات المنضبطة، كان نقص سكر الدم غير شائع في المرضى الذين تلقوا فيلداجليبتين بالاشتراك مع ميتفورمين وفي المرضى الذين تلقوا العلاج المموه وميتفورمين. لم تحدث حالات خطيرة من نقص سكر الدم في مجموعة فيلداجليبتين.
تحدث الآثار الهضمية المناوئة، مثل الإسهال والغثيان، بصفة شائعة جداً عند بدء استعمال ميتفورمين.
بصفة إجمالية، تم الإبلاغ عن الأعراض الهضمية في ١٢,٩٪ من المرضى الذين تلقوا توليفة فيلداجليبتين وميتفورمين، بالمقارنة مع ١٨,١٪ من المرضى الذين تلقوا ميتفورمين بمفرده.
في الدراسات المنضبطة المقارنة على العلاج الأحادي، كان نقص سكر الدم غير شائع.
الآثار المناوئة، التي تم الإبلاغ عنها في الدراسات مزدوجة السرية في المرضى الذين تلقوا فيلداجليبتين كعلاج أحادي وكعلاج إضافي، مذكورة أدناه (انظر الجدول ١) طبقاً لفئات الأجهزة والأعضاء ومعدل التكرار المطلق:
يتم تعريف معدلات التكرار كما يلي: شائع جداً (≤ ١/ ١٠)، شائع (≤ ١/ ١٠٠ إلى < ١/ ١٠)، غير شائع (≤ ١/ ١٠٠٠ إلى < ١/ ١٠٠)، نادراً (≤ ١/ ١٠٠٠٠ إلى < ١/ ١٠٠٠)، نادراً جداً (< ١/ ١٠٠٠٠)، غير معروف (لا يمكن تقديره بناء على البيانات المتاحة). داخل كل مجموعة من معدلات التكرار، الآثار المناوئة مذكورة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

الجدول ١
العدوى
نادراً جداً: عدوى المسالك التنفسية العلوية، التهاب الأنف والبلعوم.

اضطرابات الغدد الصماء
غير معروف: التهاب البنكرياس

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع: دوار، رعشة.
غير شائع: صداع.

اضطرابات وعائية
غير شائع: وذمة طرفية.

اضطرابات هضمية:
شائع: غثيان.
غير شائع: إسهال، إمساك.

اضطرابات كبدية
نادراً: ارتفاع مستويات الترانسأمينيز.

اضطرابات هيكلية عضلية
غير شائع: ألم في المفاصل.

اضطرابات أيضية
غير شائع: نقص سكر الدم، زيادة وزن الجسم.

اضطرابات عامة
غير شائع: وهن.
لم تُشاهَد أي من الآثار المناوئة المذكورة مع فيلداجليبتين كعلاج أحادي بمعدل أعلى بدرجة يُعتد بها إكلينيكياً عند إعطاء فيلداجليبتين بالاشتراك مع ميتفورمين.

ميتفورمين
الآثار المناوئة المعروفة مع ميتفورمين ملخصة في الجدول ٢.

الجدول ٢
اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي
حالات منعزلة من نقص خلايا الدم البيضاء، ونقص الصفيحات، والأنيميا الانحلالية.
نادراً جداً: نقص مستويات فيتامين ب$_{١٢}$ في الدم.

اضطرابات الأيض والتغذية
نادراً جداً: حماض لاكتيكي (معدل الحدوث: ٣ حالات لكل ١٠٠٠٠٠ مريض- سنة؛ انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع: مذاق معدني (٣٪).
غير شائع: تعب.

اضطرابات هضمية
شائع إلى شائع جداً: اضطرابات هضمية (٥-١٥٪) في شكل غثيان، قيء، إسهال، ألم بطني، وفقدان الشهية. تحدث هذه الأعراض عادةً مع بداية العلاج وتزول تلقائياً في معظم الحالات.

اضطرابات كبدية مرارية
حالات منعزلة: اختلال نتائج اختبارات وظائف الكبد، مثل ارتفاع الترانسأمينيز أو الالتهاب الكبدي (قابل للعكس بعد وقف استعمال ميتفورمين).

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية
نادراً جداً: تفاعلات جلدية في شكل احمرار، حكة، شرى (أرتيكاريا).

تجاوز الجرعة
العلامات والأعراض
فيلداجليبتين
كانت الوذمة والألم العضلي محدودين بالجرعة في الدراسات الإكلينيكية. عند ٦٠٠ مجم، حدثت لدى شخص واحد وذمة في اليدين والقدمين، وزيادة مفرطة في مستويات كرياتين فوسفوكيناز (CPK)، مصحوبة بارتفاع مستويات أسبارتات أمينوترانسفيريز (AST)، والبروتين التفاعلي سي، والميوجلوبين. حدثت لدى ثلاثة أشخاص آخرين في هذه المجموعة وذمة في كلتا القدمين، مصحوبة بتشوش الحس في حالتين. وقد زالت جميع الأعراض والاختلالات المعملية عقب وقف إعطاء دواء الدراسة.
في حالة تجاوز الجرعة، يجب وقف استعمال المستحضر الدوائي، ويتم إعطاء المريض علاج للأعراض وعلاج داعم.
فيلداجليبتين غير قابل للديلزة؛ يمكن إزالة المئيض الرئيسي الناتج عن التحلل المائي بالديلزة الدموية.

ميتفورمين
لم يُشاهَد نقص سكر الدم حتى عقب الجرعات المفرطة جداً من ميتفورمين (حتى ٨٥ جرام)، غير أنه قد حدث حماض لاكتيكي تحت هذه الظروف. الحماض اللاكتيكي هو حالة طبية طارئة تتطلّب دخول المستشفى (انظر **التحذيرات والاحتياطات**). يمكن إزالة كل من اللاكتات وميتفورمين بالديلزة الدموية.

الخواص والآثار
الكود ATC: A10BD08

آلية المفعول/ الآثار الدوائية
جالفوسميت
يجمع جالفوسميت بين عاملين خافضين لسكر الدم المرتفع لهما آليات مفعول مختلفة لتحسين السيطرة على سكر الدم في مرضى النوع ٢ من مرض السكر: فيلداجليبتين هو أحد مثبطات DPP-4 (داي ببتيديل- ببتيديز-٤)، وميتفورمين هو أحد أعضاء مجموعة بيجوانيد.

فيلداجليبتين
يؤدي إعطاء فيلداجليبتين إلى تثبيط نشاط DPP-4، مما يؤدي إلى زيادة المستويات داخلية المنشأ على الصائم وبعد الأكل من هرموني الإنكريتين GLP-1 (ببتيد ١ شبيه الجلوكاجون) و GIP (الببتيد المتعدد الأنسوليني التوجُّه المعتمد على الجلوكوز).
من خلال زيادة المستويات داخلية المنشأ من هذين الهرمونين من الإنكريتين، يؤدي فيلداجليبتين إلى تعزيز حساسية الخلايا بيتا للجلوكوز، مما يؤدي إلى تحسين إفراز الأنسولين المعتمد على الجلوكوز. أدى استعمال فيلداجليبتين ٥٠-١٠٠ مجم يومياً في مرضى النوع ٢ من مرض السكر إلى تحسن ملموس في مؤشرات وظيفة الخلية بيتا، وتشمل HOMA-β (التقييم النموذجي للاستقرار الداخلي- بيتا)، ونسبة البروأنسولين إلى الأنسولين، وقياسات استجابية الخلية بيتا من خلال اختبار تحمل الطعام المتكرر الاستخدام. في الأفراد غير مرضى السكر (الذين لديهم سكر الدم طبيعي)، لا يحفز فيلداجليبتين إفراز الأنسولين ولا يخفض مستويات الجلوكوز.
من خلال زيادة مستويات GLP-1 داخلي المنشأ، يؤدي أيضاً فيلداجليبتين إلى تعزيز حساسية الخلايا ألفا للجلوكوز، مما يؤدي إلى مزيد من إفراز الجلوكاجون المناسب للجلوكوز.
يؤدي تعزيز الزيادة في نسبة الأنسولين/ الجلوكاجون أثناء زيادة السكر في الدم بسبب زيادة مستويات هرمون الإنكريتين إلى خفض إنتاج الجلوكوز الكبدي على الصائم وبعد الأكل، مما يؤدي إلى خفض السكر في الدم.
الأثر المعروف لزيادة مستويات GLP-1 وهو تأخير إفراغ المعدة لا يُشاهَد مع استعمال فيلداجليبتين.

ميتفورمين
ميتفورمين هو عامل مضاد لمرض السكر من فئة البيجوانيد يؤخذ بالفم، وهو يزاول تأثيره الخافض لسكر الدم أساساً من خلال التغلب على مقاومة الأنسولين في الكبد والعضلات. وهو في وجود الأنسولين، يخفض مستويات كل من جلوكوز البلازما الأساسي وبعد الأكل. لا يحفز ميتفورمين إفراز الأنسولين، وهو لا يسبب نقص سكر الدم عند استخدامه بمفرده.
يعتمد تأثيره الخافض لسكر الدم على ثلاث آليات:

في الكبد
إنتاج الجلوكوز الكبدي مسئول إلى حد كبير عن ارتفاع سكر الدم في حالة الصيام. يؤدي ميتفورمين إلى خفض إنتاج الجلوكوز الكبدي الناتج عن مقاومة الأنسولين من خلال تثبيط استحداث السكر وتحلل الجلايكوجين، وبالتالي فهو في الوقت ذاته يقاوم تأثير الجلوكاجون الرافع لسكر الدم. من خلال هذه الآلية، يؤدي ميتفورمين إلى خفض ارتفاع سكر الدم في حالة الصيام.

في العضلات
ضعف التقاط وتخزين الجلوكوز الطرفي مسئول أساساً عن ارتفاع سكر الدم بعد الأكل. يؤدي ميتفورمين إلى زيادة حساسية الخلايا للأنسولين من خلال تحفيز نشاط تايروزين كاينيز الخاص بمستقبلات الأنسولين، مما يؤدي بالتالي إلى تحفيز التقاط الجلوكوز في الخلايا. يؤدي ميتفورمين إلى زيادة قدرة جميع ناقلات الجلوكوز عبر غشاء الخلية (GLUTs). هذا التأثير الذي يزاوله ميتفورمين يكون أكثر وضوحاً في حالات فرط سكر الدم. يزيد تخليق الجلايكوجين داخل الخلية من خلال تحفيز الإنزيم الرئيسي، جلايكوجين سينثيز. بواسطة هذه الآلية، يؤدي ميتفورمين إلى خفض ارتفاع سكر الدم بعد الأكل.

في الإمعاء
يؤدي ميتفورمين إلى إبطاء امتصاص الجلوكوز في الإمعاء، وبالتالي إلى تقليل التعرُّض للجلوكوز بعد الأكل.

الآثار على أيض الدهون وانحلال الفيبرين
ميتفورمين له أيضاً تأثير إيجابي على أيض الدهون في الإنسان، بغض النظر عن تأثيره على جلوكوز الدم. أثبتت الدراسات الإكلينيكية المنضبطة، متوسطة الأجل وطويلة الأجل أن الجرعات العلاجية من ميتفورمين تخفض مستويات الكولسترول الإجمالي، وكولسترول LDL، والجلسريدات الثلاثية. أيضاً ثبت في بعض الدراسات أن ميتفورمين يؤدي إلى زيادة مستويات كولسترول HDL. ميتفورمين له أيضاً خواص تؤدي إلى انحلال الفيبرين.

الفاعلية الإكلينيكية
جالفوسميت
لم تُجرَ دراسات على الفاعلية الإكلينيكية لجالفوسميت. تم من قبل تأكيد أمان وفاعلية المكونات المنفصلة، وتم تقييم الإعطاء المشترك لكلا المكونين من حيث الأمان والفاعلية في دراستين إكلينيكيتين. وقد أثبتت هاتان الدراستان أن فيلداجليبتين يعطي فائدة إضافية في مرضى النوع ٢ من مرض السكر الذين لا يحققون السيطرة الكافية باستخدام ميتفورمين.
في دراسة مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج المموه، على مدى ٢٤ أسبوعاً في مرضى النوع ٢ من مرض السكر الذين لا يحققون السيطرة الكافية على سكر الدم باستخدام ميتفورمين بمفرده بجرعات ≤ ٢٠٠٠ مجم، أدى فيلداجليبتين بالاشتراك مع ميتفورمين إلى تحقيق انخفاض أكبر يُعتد به إحصائياً في HbA_{1c} عما تحقق في المجموعة التي استخدمت ميتفورمين والعلاج المموه (كان متوسط الفارق -٧,٠٪ في المجموعة التي استخدمت ٥٠ مجم فيلداجليبتين مرة واحدة يومياً و -١,١٪ في المجموعة التي استخدمت ٥٠ مجم فيلداجليبتين مرتين يومياً).
تم تقييم فاعلية فيلداجليبتين بالاشتراك مع ١٠٠٠ مجم ميتفورمين في دراسة إكلينيكية أخرى، مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج المموه، مدتها الإجمالية ٥٢ أسبوعاً (١٢ أسبوعاً الدراسة الرئيسية [عدد = ١٣٢] + ٤٠ أسبوعاً امتداد [عدد = ٧١]). أدت إضافة فيلداجليبتين (٥٠ مجم مرة واحدة يومياً) إلى ميتفورمين إلى حدوث انخفاض إضافي يُعتد به إحصائياً في متوسط HbA_{1c} عن خط البداية (-٥٥,٠٪)، بالمقارنة مع المجموعة التي تلقت ميتفورمين + العلاج المموه (+١,٠٪)، في نهاية أول ١٢ أسبوعاً من الدراسة (متوسط HbA_{1c} عند خط البداية ٧,٧٪ و ٧,٩٪، على الترتيب). عند ٥٢ أسبوعاً، كان متوسط تغير HbA_{1c} عن خط البداية أكبر بدرجة يُعتد بها إحصائياً وأكثر وضوحاً في المجموعة التي استخدمت فيلداجليبتين (٥٠ مجم) + ميتفورمين عنه في المجموعة التي استخدمت ميتفورمين بمفرده (الفارق بين المجموعتين -١,١٪).
في دراسة على مدى ٢٤ أسبوعاً في المرضى الذين لم يحققوا السيطرة الكافية على جلوكوز الدم باستخدام ميتفورمين، تمت المقارنة بين جرعات من فيلداجليبتين ٥٠ مجم مرتين يومياً، وبين جرعات من بيوجليتازون ٣٠ مجم مرة واحدة يومياً. كانت الانخفاضات المتوسطة عن ٨,٤٪ HbA_{1c} عند خط البداية، ٩,٠٪ مع فيلداجليبتين المُضاف إلى ميتفورمين، و ١,٠٪ مع بيوجليتازون المُضاف إلى ميتفورمين. كانت الانخفاضات أكبر في كلتا المجموعتين العلاجيتين، أي ١,٥٪، مع HbA_{1c} عند خط البداية > ٩,٠٪. المرضى الذين تلقوا بيوجليتازون بالإضافة إلى ميتفورمين اكتسبوا ١,٩ كجم، أما الذين تلقوا فيلداجليبتين بالإضافة إلى ميتفورمين فلقد اكتسبوا ٣,٠ كجم. في دراسة طويلة الأجل استمرت لمدة تصل إلى سنتين، تمت المقارنة بين جرعات من فيلداجليبتين ٥٠ مجم مرتين يومياً، وبين جرعات مرة واحدة يومياً من جليميبيريد تصل إلى ٦ مجم في المرضى الذين يستعملون ميتفورمين. بعد سنتين، كانت الانخفاضات المتوسطة في HbA_{1c} -٦,٠٪ مع توليفة فيلداجليبتين/ ميتفورمين و -١٤,٠٪ مع توليفة جليميبيريد/ ميتفورمين. وكان التغير في وزن الجسم -٢,٠ كجم مع فيلداجليبتين و +١,٢ كجم مع جليميبيريد. وكان معدل حدوث نوبات نقص سكر الدم أقل بدرجة ملموسة في مجموعة فيلداجليبتين (٢,٣٪) عنه في مجموعة جليميبيريد (١٨,٢٪).

فيلداجليبتين
تم إجراء دراستين، مزدوجتي السرية، مضبوطتين بالعلاج المموه، على مدى ٢٤ أسبوعاً، في مرضى ليست لديهم خبرة بالعلاج ويعانون من النوع ٢ من مرض السكر. في هاتين الدراستين، أدى إعطاء ٥٠ مجم فيلداجليبتين مرة واحدة يومياً إلى تغيرات في HbA_{1c} عن خط البداية تبلغ في متوسطها (-٨,٠٪ و -٥,٠٪ على الترتيب) وهي تغيرات يُعتد بها إحصائياً بالمقارنة مع العلاج المموه.
بالإضافة إلى ذلك، تمت المقارنة بين فيلداجليبتين كعلاج أحادي، وبين ميتفورمين، أو روزيجليتازون، أو بيوجليتازون، في دراسات عديدة في مرضى ليست لديهم خبرة بالعلاج. وكان المرضى يعانون من مرض السكر لمدة تبلغ في متوسطها سنتين. في هذه الدراسات، أبدى فيلداجليبتين انخفاضاً يُعتد به إكلينيكياً في HbA_{1c} بالمقارنة مع خط البداية. تم إحصائياً إثبات عدم الدونية بالمقارنة مع روزيجليتازون، ولكن ليس بالمقارنة مع ميتفورمين وبيوجليتازون.
في دراسة طويلة الأجل على مدى سنتين، تمت المقارنة بين ٥٠ مجم فيلداجليبتين مرتين يومياً وبين جرعات يومية تصل إلى ٣٢٠ مجم جليكلازيد. بعد سنتين، كان متوسط الانخفاضات في HbA_{1c} ٥,٠٪ مع فيلداجليبتين و ٦,٠٪ مع جليكلازيد. كان اكتساب الوزن أقل مع فيلداجليبتين (٧٥,٠ كجم) وكانت نوبات نقص سكر الدم أقل (٧,٠٪) عما حدث مع جليكلازيد (١,٦ كجم و ١,٧٪، على الترتيب). دراسات التوليفات مع ميتفورمين مذكورة أدناه.

ميتفورمين
أثبتت الدراسة التطلعية العشوائية التوزيع UKPDS (الدراسة التطلعية UK لمرض السكر) حدوث فائدة طويلة الأمد من السيطرة المكثفة على سكر الدم في النوع ٢ من مرض السكر. أظهر تحليل النتائج في المرضى مفرطي الوزن الذين تلقوا ميتفورمين بعد فشل النظام الغذائي بمفرده:
- انخفاضاً يُعتد به في المخاطرة المطلقة للمضاعفات المتعلقة بمرض السكر في مجموعة ميتفورمين (٢٩,٨ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة) بالمقابلة مع النظام الغذائي وحده (٤٣,٣ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة)، p = ٠,٠٠٢٣، وبالمقابلة مع المجموعات المؤتلفة سلفونيل يوريا والعلاج الأحادي بالأنسولين (٤٠,١ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة)، p = ٠,٠٠٣٤.
- انخفاضاً يُعتد به في المخاطرة المطلقة للوفاة المتعلقة بمرض السكر: ٧,٥ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة مع ميتفورمين، ١٢,٧ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة مع النظام الغذائي وحده (p = ٠,٠١٧).
- انخفاضاً يُعتد به في المخاطرة المطلقة للوفاة الإجمالية: ١٣,٥ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة مع ميتفورمين، بالمقابلة مع ٢٠,٦ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة مع النظام الغذائي وحده (p = ٠,٠١١)، وبالمقابلة مع ١٨,٩ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة في كلتا مجموعتي سلفونيل يوريا والعلاج الأحادي بالأنسولين (p = ٠,٠٢١).
- انخفاضاً يُعتد به في المخاطرة المطلقة لاحتشاء عضلة القلب: ١١ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة مع ميتفورمين، بالمقابلة مع ١٨ حدثاً/ ١٠٠٠ مريض- سنة مع النظام الغذائي بمفرده (p = ٠,٠١).

الحرائك الدوائية
الامتصاص
جالفوسميت
في دراسات التكافؤ الحيوي لجالفوسميت بثلاث تركيزات للجرعة (٥٠ مجم/ ٥٠٠ مجم، ٥٠ مجم/ ٨٥٠ مجم و ٥٠ مجم/ ١٠٠٠ مجم) بالمقابلة مع التوليفة الحرة من فيلداجليبتين وميتفورمين بالجرعات المقابلة، ثبت عدم تغير التوافر الحيوي لكل من فيلداجليبتين وميتفورمين.
لا يؤثر الطعام على مدى أو سرعة امتصاص فيلداجليبتين. حدث انخفاض في C_{max} و AUC لميتفورمين بنسبة ٢٦٪ و ٧٪، على الترتيب، عند إعطائه مع الطعام، وحدث تأخير في امتصاص ميتفورمين (T_{max}: ٢,٠ إلى ٤,٠ ساعات). هذه التغيرات في C_{max} و AUC متسقة، ولكنها أقل مما يحدث عند إعطاء ميتفورمين بمفرده مع الطعام. آثار الطعام على الحرائك الدوائية لكل من المكونين فيلداجليبتين وميتفورمين في جالفوسميت كانت مماثلة للحرائك الدوائية التي تحدث عند إعطاء فيلداجليبتين وميتفورمين بمفردهما مع الطعام.

فيلداجليبتين
يُمتص فيلداجليبتين بسرعة، ويبلغ التوافر الحيوي عند الإعطاء بالفم ٨٥٪. يتم بلوغ تركيزات الذروة في البلازما بعد حوالي ساعة واحدة. لا يتأثر الامتصاص بدرجة يُعتد بها بتناول الطعام. لا يؤدي تناول الطعام إلى تغيير التعرض الإجمالي (AUC).

ميتفورمين
عقب الإعطاء بالفم، يبلغ T_{max} ٢,٥ ساعة، ويكتمل الامتصاص بعد ٦ ساعات. من المفترض أن يتم الامتصاص بصفة أساسية في الجزء العلوي من القناة الهضمية. يبلغ التوافر الحيوي المطلق للجرعة ٥٠٠ مجم أو ٨٥٠ مجم حوالي ٥٠-٦٠٪ في الأشخاص الأصحاء. عقب تناول جرعة مفردة ٥٠٠-٢٥٠٠ مجم بالفم حدثت زيادة في C_{max} أقل من تناسبية، ربما بسبب آلية قابلة للتشبع. باستخدام جرعات قياسية من ميتفورمين، يتم بلوغ مستويات حالة الثبات في البلازما خلال ٢٤-٤٨ ساعة وهي عادةً أقل من ١ ميكروجرام/ ملليلتر. في الدراسات الإكلينيكية المنضبطة، لم يتجاوز C_{max} ٤ ميكروجرام/ ملليلتر، حتى مع الجرعات القصوى.
يؤدي الطعام إلى تقليل وإبطاء امتصاص ميتفورمين. عقب تناول جرعة ٨٥٠ مجم مع الطعام، شوهد انخفاض بنسبة ٤٠٪ في C_{max}، وانخفاض بنسبة ٢٥٪ في AUC، وإطالة بمقدار ٣٥ دقيقة في T_{max}. لم يُعرَف بعد ما هو المدلول الإكلينيكي لهذه النتائج.

التوزيع
فيلداجليبتين
ارتباط فيلداجليبتين ببروتين البلازما منخفض (٩,٣٪)، ويتم توزيع فيلداجليبتين بالتساوي بين البلازما وخلايا الدم الحمراء. متوسط حجم توزيع فيلداجليبتين عند حالة الثبات عقب الإعطاء بالحقن في الوريد (V_{ss}) يبلغ ٧١ لتراً.

ميتفورمين
ارتباط ميتفورمين ببروتين البلازما ضئيل بقدر يمكن إهماله. ينفذ ميتفورمين إلى حد ما إلى داخل خلايا الدم الحمراء. تكون مستويات الذروة في الدم أقل من مستويات الذروة في البلازما، ويتم تحقيقهما في نفس الوقت تقريباً. على الأرجح أن خلايا الدم الحمراء تمثل حجرة توزيع ثانوية.
يبلغ متوسط حجم التوزيع ٦٣-٢٧٦ لتراً.
لا يُعرَف ما إذا كان ميتفورمين ينفذ عبر المشيمة أو يُفرَز في لبن الثدي. في الجرذان، نفذت كميات صغيرة إلى اللبن.

الأيض
فيلداجليبتين
يؤيض فيلداجليبتين على نطاق واسع (٦٩٪ من الجرعة)، إلى حد ما بواسطة DPP-4. المئيض الرئيسي، LAY 151 (٥٧٪ من الجرعة)، الناتج عن التحلل المائي، غير نشط. هناك أيضاً أميد ناتج عن التحلل المائي (٤٪ من الجرعة). لا يؤيض فيلداجليبتين بواسطة إنزيمات سيتوكروم P450.

ميتفورمين
لا يؤيض ميتفورمين في البشر.

الإطراح
فيلداجليبتين
يتم إخراج ٨٥٪ من الجرعة في البول، ويتم اكتشاف ١٥٪ من الجرعة في البراز. يتم إخراج ٢٣٪ من الجرعة في شكل فيلداجليبتين غير المتغير. يبلغ العمر النصفي للإطراح حوالي ٣ ساعات.

ميتفورمين
يتم إخراج ميتفورمين في البول. التصفية الكلوية > ٤٠٠ ملليلتر/ دقيقة، أي أنها تزيد حوالي ٣,٥ مرة عن تصفية الكرياتينين. وبالتالي فإن الدواء يُطرَح أساساً عن طريق الإفراز النبيبي النشط. يبلغ العمر النصفي للإطراح من البلازما عقب الإعطاء بالفم حوالي ٦,٥ ساعة. عند قياسه في الدم الكامل، يكون العمر النصفي حوالي ١٧,٦ ساعة. في المرضى الذين لديهم الوظيفة الكلوية طبيعية، لا يتراكم ميتفورمين في الجسم مع الجرعة القياسية (١٥٠٠-٢٠٠٠ مجم).

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
النوع
فيلداجليبتين
لم يتم الإبلاغ عن أي فروق في الحرائك الدوائية لفيلداجليبتين بين الرجال والنساء.

المرضى المسنون
فيلداجليبتين
ترتفع المستويات في البلازما في المرضى فوق ٧٠ سنة من العمر. غير أن التغير في التعرض لفيلداجليبتين لا يُعتد به إكلينيكياً.

ضعف الوظيفة الكبدية
فيلداجليبتين
لم يرتفع التعرض لفيلداجليبتين (١٠٠ مجم) عقب جرعة مفردة ١٠٠ مجم في المرضى بضعف كبدي طفيف ومتوسط؛ وقد ارتفع بنسبة ٢٢٪ (٦٨٪ الحد الأعلى للثقة) في المرضى بضعف كبدي شديد.

ضعف الوظيفة الكلوية
فيلداجليبتين
ارتفع التعرض الجهازي لفيلداجليبتين في كل من المرضى بضعف كلوي طفيف، أو متوسط، أو شديد، وفي مرضى ESRD الذين تُجرَى لهم ديلزة دموية؛ وقد ارتفع بنسبة ٥٨٪ في المرضى بضعف كلوي شديد (١٠٢٪ الحد الأعلى للثقة).

ميتفورمين
في مرضى الضعف الكلوي، تنخفض التصفية الكلوية بالتناسب مع تصفية الكرياتينين، ويطول العمر النصفي للإطراح، وتكون هناك مخاطرة بحدوث تراكم.

البيانات قبل الإكلينيكية
تم إجراء دراسات على الحيوانات تصل في مدتها إلى ١٣ أسبوعاً باستخدام توليفة المواد الفعالة في جالفوسميت. لم تُكتشَف أي سُميات جديدة مرتبطة بالتوليفة. البيانات التالية هي نتائج دراسات تم إجراؤها على فيلداجليبتين أو ميتفورمين كل على حدة.

فيلداجليبتين
في دراسة للتوزيع في الجرذان، كانت التركيزات المقاسة في أنسجة الكلى والكبد أعلى بمعدل ١٠-٣٠ ضعفاً عن التركيزات في البلازما.
شوهد مفعول تثبيطي لقنوات الصوديوم في القلب، ونقص معدل إزالة الاستقطاب في ألياف بيركنجي، وبطء التوصيل في قلوب الأرانب المعزولة، واتساع المركب QRS في رسم القلب الكهربي (ECG) في الكلاب، مع تركيزات في زجاجيات المختبر، وتركيزات في البلازما في الجسم الحي للكلاب، أعلى كثيراً (أعلى ٨٠-٢٦٠ ضعفاً في النتائج في زجاجيات المختبر وأعلى ٤٣ ضعفاً في النتائج في الجسم الحي) عن مستويات التعرض بناء على C_{max} في البشر الذين تم إعطاؤهم ٥٠ مجم فيلداجليبتين.
تم إجراء دراسة للقدرة على السرطنة على مدى سنتين في الجرذان التي تم إعطاؤها جرعات بالفم تصل إلى ٩٠٠ مجم/ كجم (حوالي ٣٧٠ ضعف التعرض AUC في البشر الذين تم إعطاؤهم ٥٠ مجم). لم تُشاهَد أي زيادات في معدل حدوث الأورام يمكن إرجاعها إلى فيلداجليبتين. تم إجراء دراسة للسرطنة على مدى سنتين في الفئران التي تم إعطاؤها جرعات بالفم تصل إلى ١٠٠٠ مجم/ كجم (حتى ٤٢٠ ضعف التعرض AUC في البشر الذين تم إعطاؤهم جرعة ٥٠ مجم). ارتفع معدل حدوث أورام الثدي في إناث الفئران التي تم إعطاؤها تقريباً ٢٦٠ ضعف جرعة الإنسان ٥٠ مجم فيلداجليبتين؛ لم تكن أورام الثدي أكثر تكراراً عند حوالي ١٠٠ ضعف مستويات التعرض في الإنسان. ارتفع معدل حدوث الساركوما الوعائية في ذكور الفئران عند مستويات التعرض AUC ≤ ٧٤ ضعف تلك المصاحبة لجرعة الإنسان ٥٠ مجم فيلداجليبتين، وفي إناث الفئران عند مستويات تعرض حوالي ٢٦٠ ضعف تلك الموجودة في الإنسان. لم تُشاهد أي زيادة يُعتد بها في معدل حدوث الساركوما الوعائية في الذكور عند مستويات تعرض لفيلداجليبتين حوالي ٢٧ ضعف تلك الموجودة في الإنسان، أو في الإناث عند مستويات تعرض حوالي ١٠٠ ضعف تلك الموجودة في الإنسان.
لم يكن فيلداجليبتين مطفراً في مجموعة متنوعة من اختبارات التطفير وتشمل اختبار إيمس للتطفير العكسي البكتيري واختبار الزيغ الكروموسومي في الخلايا الليمفاوية البشرية. عند إجراء اختبارات النواة الدقيقة للنخاع العظمي عن طريق الفم في كل من الجرذان والفئران، لم تُكتشَف أي قدرة هادمة أو مغيرة لعدد الكروموسومات بجرعات تصل إلى ٢٠٠٠ مجم/ كجم، أو حوالي ٢٠٠٠ ضعف الجرعة في الإنسان. تم إجراء اختبار كوميت على كبد الفئران في الجسم الحي باستخدام نفس الجرعة ووُجد أيضاً سالباً.
في دراسة للسُمية على مدى ١٣ أسبوعاً في القردة القردوحية، تم تسجيل آفات جلدية عند الجرعات ≤ ٥ مجم/ كجم/ يوم. وكانت هذه الآفات مقتصرة على الأطراف (اليدين، والقدمين، والأذنين، والذيل).
عند ٥ مجم/ كجم/ يوم (التعرض بناء على AUC أعلى قليلاً من التعرض في الإنسان عقب جرعة ٥٠ مجم)، شوهدت نفطات فقط. وكانت قابلة للعكس رغم الاستمرار في العلاج ولم تكن مصحوبة باختلالات هستوباثولوجية. لوحظ تقشر الجلد، وانفصاله في شكل رقائق، وتكوين جلبات وقروح على الذيل مرتبطة بتغيرات هستوباثولوجية، عند الجرعات الأعلى من ٢٠ مجم/ كجم/ يوم (حوالي ٥ أضعاف التعرض AUC في الإنسان عند الجرعة ٥٠ مجم).
شوهدت آفات نخرية في الذيل عند ≤ ٨٠ مجم/ كجم/ يوم.
كانت الآفات الجلدية قابلة للعكس (حتى على الأقل ٨٠ مجم/ كجم) إذا تم وقف العلاج قبل حدوث نخر.
لم تُشاهَد آفات جلدية في الإنسان أو في الأنواع الأخرى التي تلقت فيلداجليبتين.

ميتفورمين
لم تُظهر بيانات الدراسة قبل الإكلينيكية أي دليل على وجود مخاطر خاصة عند الاستعمال في البشر، بناء على دراسات الأمان الدوائي، وسُمية الجرعة المتكررة، والسُمية الجينية، والقدرة على السرطنة، والسُمية التناسلية.

السُمية التناسلية
لا يؤثر ميتفورمين على الخصوبة، ولا يسبب المسخ، ولا يؤثر على تطور المولود.

القدرة على التطفير
أظهرت جميع نتائج الدراسات (اختبار إيمس، اختبار التطفير الجيني، اختبار الزيغ الكروموسومي، اختبار النواة الدقيقة) أن ميتفورمين ليس له آثار مطفِّرة أو ناقضة للكروموسومات.

القدرة على السرطنة
ميتفورمين لا يسبب السرطنة في القوارض التي تم إعطاؤها جرعات تصل إلى ٩٠٠ مجم/ كجم/ يوم (الجرذان) و ١٥٠٠ مجم/ كجم/ يوم (الفئران).

معلومات أخرى
العمر الرفي
انظر العلبة الخارجية.
لا يُستعمَل بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين
انظر العلبة الخارجية.

أحجام العبوات
أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع
انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات
أغسطس ٢٠١٠

تاريخ الموافقة (على النص)
٣٠ سبتمبر ٢٠١٠

(م) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب.

2078612 R02