



יום שני 22 יוני 2020
לי בסיון התש"פ

צוות רפואי נכבד,

הנדון: שינוי התוויה ומשטר מינון לתכשירי Metformin (כמרכיב יחיד)

משרד הבריאות מבקש לעדכן על שינוי בהתוויה של תכשירים המכילים Metformin 850mg (כמרכיב יחיד) הרשומים בישראל, וכן בעדכוני בטיחות הנוגעים לשימוש בתכשירים אלו.

התכשירים המאושרים בישראל כיום הם: Glucomin, Metformin Inovamed, Glucophage ו- Metformin teva.

להלן עיקרי הדברים:

1. ההתוויה המאושרת בישראל לתכשירים אלה הורחבה, להכללת שימוש בילדים ומתבגרים מגיל 10 ומעלה.
 - במבוגרים, התכשירים מותרים כטיפול יחיד או בשילוב עם תרופות פומיות אחרות לטיפול בסוכרת, או עם אינסולין.
 - בילדים מגיל 10 ובמתבגרים, התכשירים מותרים כטיפול יחיד או בשילוב עם אינסולין.
2. עודכנו ההנחיות לטיפול בתכשירים אלה במטופלים בעלי תפקוד כלייתי לקוי. ההנחיות החדשות מפרטות את המינון המקסימלי היומי המופחת לדרגות השונות של תפקוד כלייתי והתווית הנגד עודכנה ל- $GFR < 30$ ml/min (מפורט מטה).
3. התאמת מינון לתפקוד כלייתי עודכנה גם בתכשירים המשולבים המכילים Metformin, מידע מלא ניתן למצוא בעלוני תכשירים אלה.
4. משטר המינון במבוגרים עודכן (מפורט מטה).
5. בשל הוספת משטרי מינון הכוללים מתן של 500 מ"ג למנה, ובהיעדר תכשיר המכיל metformin כמרכיב יחיד במינון זה, נבחר כי כאשר נדרש מינון של 500 מ"ג יש להשתמש בתכשיר המכיל מטפורמין 850 מ"ג המותר לחצייה (לקבלת מינון של 425 מ"ג), אשר יכול להוות חלופה לטבלייה המכילה 500 מ"ג.
6. התכשיר המותר לחצייה הרשום כיום בישראל הוא Glucomin. במידה ויש צורך במנה של 500 מ"ג, יש לנפק תכשיר זה.



להלן הפירוט המלא של שינוי ההתוויה ומשטר המינון לתכשירים המכילים Metformin (כמרכיב יחיד) הרשומים בישראל:

בהתאם להתוויה שאושרה, התכשיר ניתן כעת לשימוש גם במתבגרים וילדים מגיל 10 שנים (במקום שימוש במבוגרים בלבד כפי שהיה רשום עד כה), כטיפול יחיד או בשילוב עם אינסולין.

להלן ההתוויה המאושרת בישראל לתכשירי Metformin כמרכיב יחיד:

Treatment of type 2 diabetes mellitus, particularly in overweight patients, when dietary management and exercise alone does not result in adequate glycaemic control.

- In adults, XXXXXXXX may be used as monotherapy or in combination with other oral anti-diabetic agents or with insulin.
- In children from 10 years of age and adolescents, XXXXXXXX may be used as monotherapy or in combination with insulin.

A reduction of diabetic complications has been shown in overweight type 2 diabetic adult patients treated with metformin as first-line therapy after diet failure.

כמו כן, עודכן משטר המינון במבוגרים. להלן משטר המינון העדכני (התאמה לתפקוד כלייתי מפורטת בהמשך):

Adults with normal renal function (GFR ≥ 90 mL/min)

Monotherapy and combination with other oral antidiabetic agents

The usual starting dose is 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride 2 or 3 times daily given during or after meals.

After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements.

A slow increase of dose may improve gastrointestinal tolerability.

The maximum recommended dose of metformin hydrochloride is 2550 mg daily, taken as 3 divided doses.



If transfer from another oral antidiabetic agent is intended: discontinue the other agent and initiate metformin at the dose indicated above.

Combination with insulin

Metformin and insulin may be used in combination therapy to achieve better blood glucose control. Metformin hydrochloride is given at the usual starting dose of 500 mg or 850 mg 2 or 3 times daily, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements.

Elderly

Due to the potential for decreased renal function in elderly subjects, metformin dosage should be adjusted based on renal function. Regular assessment of renal function is necessary.

Paediatric population

Monotherapy and combination with insulin

- XXXXXXXXXX can be used in children from 10 years of age and adolescents.
- The usual starting dose is 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride once daily, given during or after meals.

After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements.

A slow increase of dose may improve gastrointestinal tolerability. The maximum recommended dose of metformin hydrochloride is 2 g daily, taken as 2 or 3 divided doses.

עדכון התאמת המינון לתפקוד הכלייתי:

במסגרת עדכון העלון, עודכנו ההנחיות לטיפול בתכשיר לפי דרגות שונות של תפקוד כלייתי.

התווית הנגד עודכנה לערכי GFR הקטנים מ-30 מיליליטר לדקה: $GFR < 30 \text{ ml/min}$ (התווית הנגד הייתה עד כה $GFR < 45 \text{ ml/min}$).

להלן משטר המינון העדכני בהתאמה לתפקוד כלייתי:



Renal impairment

A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing products and at least annually thereafter. In patients at an increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.

GFR (mL/min)	Total maximum daily dose (to be divided into 2-3 daily doses)	Additional considerations
60-89	2550 mg	Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.
45-59	2000 mg	Factors that may increase the risk of lactic acidosis should be reviewed before considering initiation of metformin.
30-44	1000 mg	The starting dose is at most half of the maximum dose.
<30	-	Metformin is contraindicated.

אפשרות מתן של 500 מ"ג במקרים בהם יש צורך קליני:

במשטר המינון העדכני ישנם מצבים בהם יש צורך במתן Metformin במינון של 500 מ"ג.

בישראל לא רשומים כיום תכשירים המכילים Metformin במינון של 500 מ"ג.

לכן, כאשר נדרש מינון של 500 מ"ג, יש להשתמש בתכשיר המכיל מטפורמין 850 מ"ג שניתן לחצותו (לקבלת מינון של 425 מ"ג), אשר יכול להוות חלופה לטבליה המכילה 500 מ"ג.

התכשיר המותר לחצייה הרשום כיום בישראל הוא Glucomin.



אין לחצות את התכשירים הבאים : Metformin Inovamed ,Glucophage ו-Metformin Teva.

העלון לרופא של התכשירים אשר מכילים Metformin כמרכיב יחיד ואינם ניתנים לחצייה יעודכנו בנוסח הבא:

In case of need, other medicine containing 850mg metformin that can be divided to halves (425mg dose) should be prescribed. A dose of 425mg can be an alternative to a 500mg dose.

ובעלון לצרכן:

אין לחצות את הטבליה של XXXXXXXXXX. כאשר נדרש מינון של 500 מ"ג, יש להשתמש בתכשיר המכיל מטפורמין 850 מ"ג שניתן לחצותו לקבלת מינון של 425 מ"ג, אשר יכול להוות חלופה לטבליה המכילה 500 מ"ג.

למידע נוסף אודות תכשירי Metformin, יש לעיין בעלוני התכשירים המפורסמים במאגר התרופות באתר משרד הבריאות.

קריאה לדווח

אנו מעודדים אנשי צוות רפואי ומטופלים לדווח על תופעות לוואי במטופלים. ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il/>

בברכה,

ד"ר עינת גורליק

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

ד"ר דניז אינבינדר

מנהלת המחלקה לרישום תכשירים רפואיים