زيفكس ١٠٠ ملجم

أقراص مغلّفة بالفلم

لاميفودين

اسم المنتج الدوائي

أقراص زيفكس المغلفة ١٠٠ ملجم

التركيب النوعي والكمي

يحتوى كل قرص مغلف على جرعة ١٠٠ ملجم من لاميفودين

للاطلاع على القائمة الكاملة لمواد السواغ، انظر "قائمة مواد السواغ".

الشكل الدوائي

قرص مغلف (قرص)

أقراص بلون الحلوى، مغلفة، وكبسولية الشكل، ومحدبة الوجهين، ومنقوش على أحد وجهيها "GX CG5".

التفاصيل الإكلينيكية

الدواعي العلاجية

يصف الأطباء دواء زيفكس لعلاج مرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب) لدى المرضى البالغين الذين يعانون من:

- مرض الكبد المُعاوَض مع وجود مؤشر يدل على التكاثر الفيروسي النشط، واستمرار ارتفاع مستويات إنزيم ناقل أمين الآلانين المصلي (ALT) ووجود مؤشر للالتهاب و/أو التليف الكبدي النشط. لا ينبغي التفكير في بدء العلاج بدواء لاميفودين إلا عند عدم توافر أو عدم ملائمة استخدام أحد العوامل البديلة المضادة للفيروسات مع حاجز جيني أقوى (انظر "الخصائص الديناميكية الدوائية").
- مرض الكبد المُعاوَض بالاقتران مع عامل بديل دون حدوث مقاومة مشتركة للاميفودين (انظر "الجرعات وطريقة تناول الدواء").

الجرعات وطريقة تناول الدواء

يجب بدء العلاج بدواء زيفكس بواسطة أحد الأطباء الذين لديهم خبرة في إدارة مرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب).

الجرعات

البالغون

يُنصح بتناول جرعة ١٠٠ ملجم من دواء زيفكس مرة واحدة يوميًا.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض الكبد المُعاوَض، ينبغي استخدام لاميفودين دائمًا بالاقتران مع عامل بديل، بدون حدوث مقاومة مشتركة للاميفودين، وذلك لتقليل خطر المقاومة ولتحقيق مستوى سريع من القمع الفيروسي.

مدة العلاج

مدة العلاج المثلى غير معروفة.

- بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب) إيجابي المستضد HBeAg (CHB) بدون تليف الكبد، ينبغي إعطاء العلاج لمدة لا تقل عن ٦-١٢ شهرًا بعد التأكد من حدوث الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg (غياب المستضد HBeAg و الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) مع الكشف عن مستضد HBeAb)، وذلك للحد من خطر التعرض للانتكاس الفيروسي أو حتى يحدث انقلاب مصلي للمستضد HbsAg أو عند فقدان فعالية العلاج (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال"). ينبغي اتباع مستويات ناقل أمين الآلانين المصلي والحمض النووي لـ HBV بانتظام بعد وقف العلاج للكشف عن أي حالة انتكاس فيروسي متأخرة.
- بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب) (CHB) سلبي المستضد HBeAg (طفرة قبل لبية) بدون تليف الكبد، ينبغي على الأقل إعطاء العلاج حتى يحدث انقلاب مصلي للمستضد HBs أو حتى يظهر مؤشر يدل على فقدان فعالية العلاج. وبالنسبة للعلاج الذي يتم إعطاؤه لفترات طويلة، يُنصح بإعادة التقييم بانتظام للتأكد من أن العلاج المحدد ما زال ملائمًا للمريض.
- بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الكبد غير المُعاوَض أو بتليف كبدي أو المرضى الذين خضعوا لزراعة كبد، فلا يُنصح بوقف العلاج (انظر "الخصائص الديناميكية الدوائية").

في حالة وقف العلاج باللاميفودين، ينبغي مراقبة المرضى بشكل دوري للكشف عن حدوث التهاب كبدي منتكس (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال").

المقاومة الإكلينيكية

بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب) إيجابي المستضد HBeAg أو سلبي المستضد HBeAg، فإن تطور طفرة YMDD (تيروسين-ميثيونين-أسبارتات-أسبارتات) في فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب) قد يؤدي إلى خفض الاستجابة العلاجية للاميفودين، الأمر الذي يظهر بارتفاع مستويات الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) وإنزيم ناقل أمين الآلانين عن مستوياتهما أثناء العلاجات السابقة. وللحد من خطورة التعرض لمقاومة لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج الأحادي باستخدام لاميفودين، ينبغي النظر في التحول إلى، أو إضافة عامل بديل بدون حدوث مقاومة مشتركة للاميفودين استنادا إلى المبادئ التوجيهية العلاجية إذا ظل مصل الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) قابلاً للكشف عنه عند أو بعد العلاج لمدة ٢٤ أسبوعًا (انظر "الخصائص الديناميكية الدوائية").

بالنسبة لعلاج المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري المتزامن ويخضعون في الوقت الحالي، أو من المقرر خضوعهم، للاميفودين أو اقتران لاميفودين مع زيدوفودين، ينبغي الحفاظ على نفس الجرعة الموصوفة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشري (عادة ١٥٠ ملجم/مرتين يوميًا مع مضادات الفيروسات الأخرى).

المرضى ذوو الحالات الخاصة

- **الاعتلال الكلوي**

تزداد تركيزات مصل اللاميفودين (في المنطقة تحت المنحنى) في المرضى المصابين باعتلال كلوي متوسط إلى حاد نتيجة لانخفاض معدل التصفية الكلوية. وبالتالي، ينبغي خفض الجرعة بالنسبة للمرضى الذين يقل لديهم مستوى تصفية الكرياتينين عن < ٥٠ مل/الدقيقة.

عند الحاجة إلى إعطاء جرعات تقل عن ١٠٠ ملجم، ينبغي استخدام محلول زيفكس الفموي (انظر الجدول ١ أدناه).

الجدول ١: جرعات زيفكس لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض معدل التصفية الكلوية.

تصفية الكرياتينين مل/الدقيقة	أول جرعة من محلول زيفكس الفموي *	جرعة المداومة مرة يوميًا
٣٠ إلى < ٥٠	٢٠ مل (١٠٠ ملجم)	١٠ مل (٥٠ ملجم)
١٥ إلى < ٣٠	٢٠ مل (١٠٠ ملجم)	٥ مل (٢٥ ملجم)
٥ إلى < ١٥	٧ مل (٣٥ ملجم)	٣ مل (١٥ ملجم)
< ٥	٧ مل (٣٥ ملجم)	٢ مل (١٠ ملجم)

* يحتوي محلول زيفكس الفموي على ٥ ملجم/مل من لاميفودين.

إن البيانات المتوفرة حول المرضى الذين يخضعون للغسيل الكلوي المتقطع (غسيل كلوي لأقل من أو بمعدل ٤ ساعات بعدد ٢-٣ مرات في الأسبوع) تشير إلى أنه عقب خفض الجرعة الأولى من لاميفودين لتصحيح تصفية الكرياتينين لدى المرضى، لا يلزم إدخال أي تعديلات أخرى على الجرعة أثناء الخضوع للغسيل الكلوي.

- **الاعتلال الكبدي**

تُظهر البيانات التي تم الحصول عليها من المرضى المصابين باعتلال كبدي، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من مرض الكبد في مرحلته النهائية وفي انتظار إجراء عملية زراعة للكبد، أن الحركة الدوائية للاميفودين لا تتأثر بشكل ملحوظ بالقصور الكبدي. وبناءً على هذه المعطيات، لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المصابين باعتلال كبدي إلا إذا كان هذا الاعتلال مصاحبًا باعتلال كلوي.

- **كبار السن**

بالنسبة للمرضى من كبار السن، فإن الشيخوخة الطبيعية المصحوبة بانخفاض في وظائف الكلى ليس لها أي تأثير ملحوظ من الناحية الإكلينيكية على التعرض للاميفودين، باستثناء المرضى الذين يقل لديهم معدل تصفية الكرياتينين عن < ٥٠ مل/الدقيقة.

- **المرضى من الأطفال**

لم تثبت مدى سلامة وفعالية دواء زيفكس على الرضّع والأطفال والمراهقين الأقل من ١٨ عامًا. وتم توضيح البيانات المتوفرة حاليًا في "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال" و"الخصائص الديناميكية الدوائية"، ومع ذلك لا توجد أي توصيّات حول الجرعات.

طريقة تناول الدواء

عن طريق الفم.

يمكن تناول دواء زيفكس مع الطعام أو بدونه.

موانع الاستعمال

فرط الحساسية تجاه المادة الفعَّالة أو أي مادة من مواد السِّواغ المدرجة في "قائمة مواد السواغ".

تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال

الحُماض اللاكتيكي وتضخم الكبد الحاد المصحوب بتنكس دهني

تم الإبلاغ عن حدوث حالات إصابة بالحُماض اللاكتيكي (عند غياب نقص تأكسج الدم)، ومميتة أحيانًا، ومصحوبة عادة بالإصابة بتضخم كبدي حاد وتنكس الكبد الدهني، وذلك عند استخدام مضاهئات نوكليوزيد. وحيث أن لاميفودين يعد أحد مضاهئات نوكليوزيد، فلا يمكن استبعاد خطر التعرض لمثل هذه الإصابة. لذا ينبغي وقف العلاج بمضاهئات النوكليوزيد عند ارتفاع مستويات ناقلة الأمين بشكل سريع، أو عند حدوث تضخم كبدي بمستوى متقدم أو الإصابة بالحُماض الأيضي/اللاكتيكي لسبب مجهول. وقد تكون أعراض الجهاز الهضمي الحميدة، مثل حدوث غثيان وقيء وألم في البطن، مؤشرًا لتطور الإصابة بالحُماض اللاكتيكي. ارتبطت بعض الحالات الحادة، التي تصل أحيانًا إلى نتائج مميتة، بالإصابة بالتهاب بنكرياسي وفشل كبدي/تنكس الكبد الدهني وفشل كلوي وارتفاع مستويات اللاكتات المصلي. لذا ينبغي توخي الحذر عند وصف مضاهئات نوكليوزيد لأي مريض (وبالأخص النساء البدينات) مصاب بتضخم كبدي أو التهاب كبدي أو أي عوامل خطورة أخرى معروفة لمرض الكبد وتنكس الكبد الدهني (بما في ذلك بعض المنتجات الطبية والكحوليات). وقد يتعرض المرضى المصابين بالالتهاب الكبدي من النمط (ج) المتزامن وتمت معالجتهم باستخدام الإنترفيرون ألفا والريبافيرين لخطورة خاصة، وبالتالي يجب متابعة هؤلاء المرضى عن قرب.

حالات تفاقم الالتهاب الكبدي

حالات التفاقم عند العلاج

تعد حالات التفاقم التلقائية في مرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب) شائعة نسبيًا وتتميز بحدوث حالات ارتفاع عابرة في ناقل أمين الآلانين المصلي، وبعد بدء العلاج المضاد للفيروسات، قد ترتفع معدلات ناقل أمين الآلانين المصلي لدى بعض المرضى حيث تنخفض مستويات الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) في مصل الدم.

وبالنسبة للمرضى المصابين بمرض الكبد المُعاوَض، فإن حالات الارتفاع هذه في ناقل أمين الآلانين المصلي لا تكون بشكل عام مصحوبة بارتفاع تركيزات البيليروبين في مصل الدم ولا تمثل علامات لانهيار المعاوضة الكبدية.

تم تحديد الفئات الفرعية الفيروسية لفيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب) التي تنخفض قابلية تأثرها بالاميفودين (بالنسبة لمرض الالتهاب الكبدي من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD) عند العلاج الممتد. قد يؤدي تفاقم مرض الالتهاب الكبدي من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD لدى بعض المرضى إلى تفاقم الالتهاب الكبدي، الذي تم الكشف عنه في المقام الأول عن طريق ارتفاع مستويات ناقل أمين الآلانين في مصل الدم، وإعادة ظهور الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) (انظر "الجرعات وطريقة تناول الدواء"). بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الالتهاب الكبدي من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD، ينبغي النظر إلى التحول إلى، أو إضافة عامل آخر بدون حدوث مقاومة مشتركة للاميفودين استنادا إلى المبادئ التوجيهية العلاجية (انظر "الخصائص الديناميكية الدوائية").

حالات التفاقم بعد وقف العلاج

لوحظ حدوث تفاقم حاد لمرض الالتهاب الكبدي لدى المرضى الذين أوقفوا علاج مرض الالتهاب الكبدي من النمط (ب)، ويتم الكشف عن هذا التفاقم عادة عن طريق ارتفاع مستويات ناقل أمين الآلانين في مصل الدم و تكرار ظهور الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب). في المرحلة الثالثة من التجارب المتحكم فيها التي لا تنطوي على متابعة علاجية نشطة، كانت حالة ارتفاع مستويات ناقل أمين الآلانين بعد العلاج (أكثر من القيمة القاعدية بمقدار ثلاث مرات) أعلى لدى المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام لاميفودين (٢١ ٪) مقارنة بالمرضى الذين خضعوا للدواء الوهمي (٨ ٪). ومع ذلك، فإن نسبة المرضى الذين تعرضوا لحالات ارتفاع بعد العلاج مرتبطة بارتفاع مستويات البيليروبين كانت منخفضة ومتشابهة في مجموعتي العلاج (انظر الجدول ٣ في "الخصائص الديناميكية الدوائية").

وبالنسبة للمرضى الذين خضعوا للعلاج باستخدام لاميفودين، فإن أغلبية حالات ارتفاع مستويات ناقل أمين الآلانين بعد العلاج حدثت في الفترة ما بين ٨ و ١٢ أسبوعًا بعد العلاج. كانت معظم الحالات محددة ذاتيًا، ومع ذلك لوحظ حدوث حالات وفاة. عند وقف دواء زيفكس، ينبغي مراقبة المرضى بشكل دوري من الناحية الإكلينيكية ومن خلال تقييم اختبارات وظائف الكبد في مصل الدم (ناقل أمين الآلانين ومستويات البيليروبين)، لمدة أربعة شهور على الأقل، وبعد ذلك وفقًا للتوجيهات من الناحية الإكلينيكية.

حالات التفاقم لدى المرضى المصابين بتليف غير مُعاوَض

يزداد خطر تعرض المرضى الذين خضعوا لعملية زرع والمرضى الذين يعانون من تليف غير مُعاوَض لحدوث تكاثر فيروسي نشط. ونتيجة لضعف أداء وظيفة الكبد لدى هؤلاء المرضى، فإن إعادة نشاط الالتهاب الكبدي عند وقف العلاج باللاميفودين أو عدم فعاليته أثناء العلاج قد يحفز انهيار المعاوضة الحاد وحتى المميت. لذا يجب مراقبة هؤلاء المرضى للكشف عن المعلمات الإكلينيكية والفيروسية والمصلية المرتبطة بمرض الالتهاب الكبدي من النمط (ب) ووظائف الكبد والكلى والاستجابة المضادة للفيروسات أثناء العلاج (كل شهر على الأقل)، ولمدة ستة شهور على الأقل بعد العلاج في حالة وقف العلاج لأي سبب. ينبغي أن تتضمن المعلمات المختبرية التي من المقرر مراقبتها (كحد أدنى) مستويات ناقل أمين الآلانين في المصل، والبيليروبين والألبومين ونيتروجين اليوريا في الدم والكرياتينين والحالة الفيروسية: مستضد/مضاد فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب)، ومستويات تركيز الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) إذا أمكن. وينبغي مراقبة المرضى الذين يعانون من علامات القصور الكبدي أثناء العلاج أو بعده بشكل أكثر تواترًا إذا أمكن.

بالنسبة للمرضى الذين يتفاقم لديهم مؤشر حدوث التهاب كبدي منتكس بعد العلاج، فلا توجد بيانات كافية حول ميزات إعادة بدء العلاج معهم باستخدام لاميفودين مرة أخرى.

ضعف الميتوكوندريا

تم إثبات أن مضاهئات النوكليوزيد والنوكليوتيد *في المختبر وفي الجسم الحي* تتسبب في حدوث خلل في الميتوكوندريا بدرجات متفاوتة. وقد تم الإبلاغ عن ظهور حالات ضعف في الميتوكوندريا لدى الرضّع الذين تعرضوا لمضاهئات النوكليوزيد في الرحم و/أو بعد ولادتهم. وتتمثل الآثار العكسية الرئيسية التي تم الإبلاغ عنها في حدوث حالات اضطراب دموي (فقر الدم ونقص عدد كرات الدم البيضاء) وحالات اضطراب في عملية التمثيل الغذائي (ارتفاع مستويات اللاكتات في الدم وفرط الليباز في الدم). كما تم الإبلاغ عن حالات اضطراب عصبي متأخر الظهور (فرط التوتر والتشنج والسلوكيات الشاذة). وقد تكون حالات الاضطراب العصبي عابرة أو مستمرة. بالنسبة لأي طفل تعرض أثناء وجوده *في الرحم* لمضاهئات النوكليوزيد والنوكليوتيد، ينبغي أن يخضع لمتابعة إكلينيكية ومختبرية، كما ينبغي فحصه تمامًا للتأكد من عدم تعرضه لضعف محتمل في الميتوكوندريا في الحالات التي تنطوي على علامات أو أعراض ذات صلة.

المرضى من الأطفال

تم إعطاء لاميفودين للأطفال (في عُمر سنتين وأكثر) والمراهقين المصابين بمرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب)، ومع ذلك، يُنصح - نتيجة لمحدودية البيانات - بعدم إعطاء دواء لاميفودين لهذه الفئة من المرضى في الوقت الحالي (انظر "الخصائص الديناميكية الدوائية").

فيروس التهاب الكبد من النمط دلتا أو التهاب الكبد من النمط ج

لم تُثبت فعالية لاميفودين مع المرضى المصابين بالتزامن بفيروس التهاب الكبد من النمط دلتا أو التهاب الكبد من النمط (ج)، ويُنصح بتوخي الحذر.

العلاجات المثبطة للمناعة

إن البيانات المتعلقة باستخدام لاميفودين مع المرضى سلبيين المستضد HBeAg (طفرة قبل لبية) ومع المرضى الذين يتلقون أنظمة مثبطة للمناعة بالتزامن مع لاميفودين وتشمل علاج مرض السرطان الكيماوي، تعد محدودة. وينبغي استخدام لاميفودين بحذر مع هؤلاء المرضى.

المراقبة

ينبغي مراقبة حالة المرضى بانتظام أثناء العلاج بدواء زيفكس. وينبغي مراقبة مستويات ناقل الأمين الآلانين في المصل ومستويات الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) على فترة زمنية تصل إلى ٣ أشهر، وبالنسبة للمرضى إيجابيين المستضد HBeAg، ينبغي قياس مؤشر المستضد HBeAg لديهم كل ٦ شهور.

الإصابة المتزامنة بفيروس نقص المناعة البشري

بالنسبة لعلاج المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري المتزامن ويخضعون في الوقت الحالي، أو من المقرر خضوعهم، للاميفودين أو اقتران لاميفودين مع زيدوفودين، ينبغي الحفاظ على نفس الجرعة الموصوفة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشري (عادة ١٥٠ ملجم/مرتين يوميًا مع مضادات الفيروسات الأخرى). بالنسبة للمرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري المتزامن الذي لا يتطلب تعاطي علاج مضاد للفيروسات، فإنهم يكونوا معرضون لخطر تحور فيروس نقص المناعة البشري عند استخدام لاميفودين بمفرده لعلاج مرض الالتهاب الكبدي المزمن من النمط (ب).

انتقال الالتهاب الكبدي من النمط (ب)

لا تتوافر معلومات حول انتقال فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب) من الأم إلى الجنين في المرأة الحامل التي تتعاطى لاميفودين كعلاج لهذا الفيروس. وينبغي اتباع الإجراءات القياسية الموصى بها لتحصين الأطفال الرضّع ضد فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب).

ينبغي إخبار المرضى بأنه لم يتم إثبات أن العلاج باللاميفودين يساعد على تقليل خطر انتقال فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب) إلى أشخاص آخرين، وبالتالي ينبغي اتخاذ الاحتياطات المناسبة.

التفاعلات مع الأدوية الأخرى

ينبغي عدم تناول دواء زيفكس مع أي أدوية أخرى تحتوي على لاميفودين أو أدوية أخرى تحتوي على إمتريسيتابين (انظر "التفاعل مع الأدوية الأخرى وأشكال التفاعل الأخرى").

لا يُنصح بتعاطي لاميفودين بالاقتران مع دواء كلادريبين (انظر "التفاعل مع الأدوية الأخرى وأشكال التفاعل الأخرى").

التفاعل مع الأدوية الأخرى وأشكال التفاعل الأخرى

تم إجراء دراسات التفاعل فقط على البالغين.

تنخفض احتمالية حدوث تفاعلات أيضية، وذلك نتيجة لمحدودية ارتباط عملية التمثيل الغذائي وبروتين البلازما وكذلك بسبب تخلص الكلى من المواد غير المتغيرة بشكل كامل تقريبًا.

يتم في الغالب التخلص من لاميفودين من خلال الإفراز النشط للكاتيونات العضوية. وينبغي النظر في احتمالية حدوث حالات تفاعل الدواء مع أدوية أخرى يتم تعاطيها بالتزامن معه، وبالأخص عندما يكون المسار الرئيسي لعملية التخلص من الدواء هو الإفراز الكلوي النشط من خلال نظام نقل الكاتيونات العضوية، على سبيل المثال التريميثوبريم. ويتم التخلص من أدوية أخرى (مثل الرانيتيدين والسيميتيدين) بشكل جزئي فقط من خلال الآلية المذكورة أعلاه، وقد ثُبت عدم تفاعل تلك الأدوية مع لاميفودين.

من المستبعد أن تُسفر المواد التي ثُبت إفرازها في الغالب من خلال المسار النشط للكاتيونات العضوية، أو من خلال الترشيح الكبيي عن حدوث تفاعلات ملحوظة من الناحية الإكلينيكية مع لاميفودين.

أدى تناول جرعة ١٦٠ ملجم من التريميثوبريم وجرعة ٨٠٠ ملجم من السلفاميثوكسازول إلى زيادة التعرض للاميفودين بنسبة ٤٠ ٪. وليس للاميفودين أي تأثير على الحرائك الدوائية للتريميثوبريم أو السلفاميثوكسازول. ومع ذلك، لا يلزم تعديل جرعة لاميفودين إلا إذا كان المرضى مصابين باعتلال كلوي.

لوحظ حدوث زيادة بسيطة في الحد الأقصى للتركيز (C_{max}) بنسبة (٢٨ ٪) بالنسبة للزيدوفودين عند إعطائه مع لاميفودين، ومع ذلك لم يتم تعديل جرعة التعرض الإجمالية بشكل ملحوظ (في المنطقة تحت المنحنى). وليس للزيدوفودين أي تأثير على الحرائك الدوائية للاميفودين (انظر "خصائص الحرائك الدوائية").

لا يتفاعل اللاميفودين من ناحية الحرائك الدوائية مع ألفا إنترفيرون عند تعاطي الدوائين معًا على نحو متزامن. ولم تتم ملاحظة حدوث أي تفاعلات عكسية ملحوظة من الناحية الإكلينيكية لدى المرضى الذين يتناولون اللاميفودين بالتزامن مع الأدوية المثبطة للمناعة التي تُستخدم بشكل شائع (مثل السيكلوسبورين ايه). ومع ذلك، لم يتم إجراء دراسات رسمية حول التفاعلات.

الإمتريسيتابين

لا ينبغي تعاطي دواء زيفكس بالتزامن مع مضاهئات السيتيدين الأخرى، مثل الإمتريسيتابين، وذلك نظرًا لأوجه التشابه بينهما. وعلاوة على ذلك، ينبغي عدم تناول دواء زيفكس مع أي أدوية أخرى تحتوي على لاميفودين (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال").

الكلادريبين

في المختبر يثبط لاميفودين عملية الفسفرة داخل الخلايا للكلادريبين التي تؤدي إلى احتمالية التعرض لخطر فقدان فعالية الكلادريبين في حالة تضمينه في العلاج الإكلينيكي. كما أن بعض النتائج الإكلينيكية تدعم أيضًا احتمالية حدوث تفاعل بين الدوائين لاميفودين وكلادريبين. وبالتالي، لا يُنصح بتعاطي لاميفودين بالتزامن مع كلادريبين (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال").

الخصوبة والحمل والرضاعة

الحمل

تشير كمية كبيرة من البيانات الواردة حول النساء الحوامل (أكثر من ١٠٠٠ نتيجة حمل) إلى أنه لم يحدث أي حالة تسمم أدت إلى تشوهات. ويمكن استخدام دواء زيفكس أثناء الحمل إذا لزم الأمر من الناحية الإكلينيكية.

بالنسبة للمريضات اللاتي تتم معالجتهن باستخدام دواء لاميفودين ثم أصبحن حوامل، ينبغي إيلاء الاهتمام إلى احتمالية تكرار إصابتهن بفيروس الالتهاب الكبدي عند وقف تناول لاميفودين.

الرضاعة الطبيعية

استنادًا إلى أكثر من ٢٠٠ زوج من الأمهات/الأطفال الذين تمت معالجتهم من الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري، تكون مستويات تركيز دواء لاميفودين في مصل الدم لدى الأطفال الرضّع لأمهات تمت معالجتهن من الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري شديدة الانخفاض (أقل من ٤٪ من مستويات تركيز الدواء في مصل الأم) وتنخفض تدريجيًا إلى مستويات لا يمكن الكشف عنها عندما يصل عمر الرضيع إلى ٢٤ أسبوعًا. ويكون إجمالي كمية لاميفودين التي يتناولها الأطفال الرضّع شديدة الانخفاض، وبالتالي يكون من المرجح أن يكون تأثير مقاومة الفيروسات دون المستوى المثالي لدي الرضّع الذين تعرضوا للدواء. لا يعد فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب) الذي تعاني منه الأمهات مانعًا للرضاعة الطبيعية إذا تمت وقاية الأطفال حديثي الولادة عند ولادتهم بشكل كاف من هذا الفيروس، ولا يوجد ما يُثبت أن انخفاض مستوى تركيز دواء لاميفودين في حليب الأم يؤدي إلى حدوث تفاعلات عكسية في الأطفال الرضّع. ولذلك قد يتم التفكير في عملية الرضاعة الطبيعية لدي الأمهات المرضعات اللاتي تتم معالجتهن من فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب)، مع مراعاة فوائد الرضاعة الطبيعية للطفل ومنفعة علاج الأم. وفي حالة انتقال فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) من الأم على الرغم من اتخاذ تدابير الوقاية المناسبة، فينبغي النظر إلى وقف الرضاعة الطبيعية للحد من التعرض لخطر ظهور الطفرات المقاومة لدواء لاميفودين في الطفل الرضيع.

الخصوبة

أظهرت الدراسات التناسلية التي أُجريت على الحيوانات أن الدواء ليس له أي تأثير على خصوبة الذكور أو الإناث (انظر "بيانات السلامة قبل السريرية").

ضعف الميتوكوندريا

تم إثبات أن مضاهئات النوكليوزيد والنوكليوتيد في المختبر وفي الجسم الحي تتسبب في حدوث خلل في الميتوكوندريا بدرجات متفاوتة. وقد تم الإبلاغ عن ظهور حالات ضعف في الميتوكوندريا لدى الرضّع الذين تعرضوا لمضاهئات النوكليوزيد في الرحم و/أو بعد ولادتهم (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال").

التأثيرات على القدرة على القيادة واستخدام الآلات

ينبغي إعلام المرضى بأنه قد تم الإبلاغ عن وجود حالات شعور بالضيق والتعب أثناء العلاج باللاميفودين. وينبغي الأخذ في الاعتبار حالة المريض الإكلينيكية ووضع التفاعلات العكسية الخاصة باللاميفودين لمعرفة قدرة المريض على القيادة واستخدام الآلات.

الآثار غير المرغوبة

ملخص حول وضع السلامة

كانت حالات التفاعل العكسية وحالات الشذوذ المختبرية (باستثناء ارتفاع مستويات ناقل الأمين الآلانين وانزيم كرياتين الفوسفوكينيز، انظر أدناه) متشابهة لدى المرضى الذين تمت معالجتهم بالدواء الوهمي ودواء لاميفودين. وتمثلت حالات التفاعل العكسية الأكثر شيوعًا في الشعور بضيق وتعب وحدوث التهابات في الجهاز التنفسي وألم في الحلق واللوزتين وصداع وألم في البطن وغثيان وقيء وإسهال.

قائمة مجدولة بالتفاعلات العكسية

تُذكر فيما يلي التفاعلات العكسية مرتَّبة بحسب فئة الجهاز العضوي ومعدّل التكرار. تم تعيين فئات التكرار فقط للتفاعلات العكسية التي قد يكون حدوثها مرتبطًا على الأقل بتناول اللاميفودين. وتُحدد معدّلات التكرار كما يلي: شائعة جدًا (≥ ١/١٠)، شائعة (≥ ١/١٠٠ إلى <١/١٠)، غير شائعة (≥ ١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠)، نادرة (≥ ١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠)، نادرة جدًا <١/١٠٠٠٠) وغير معروفة (لا يمكن تقديره من البيانات المتوفرة).

إن فئات التكرار المحددة للتفاعلات العكسية تستند بشكل أساسي على التجارب الإكلينيكية التي تتضمن إجمالي عدد ١١٧١ مريض مصابين بمرض التهاب الكبد المزمن من النمط (ب) ويتلقون اللاميفودين بجرعة ١٠٠ ملجم.

اضطرابات الدم والجهاز اللمفي	
غير معروفة	قلة الصفيحات
اضطرابات الجهاز المناعي:	
نادرة	الوذمة الوعائية
الاضطرابات الكبدية الصفراوية	
شائعة جدًا	ارتفاع مستويات ناقل الأمين الآلانين (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال")
تم الإبلاغ عن حدوث حالات تفاقم الالتهاب الكبدي، ويتم الكشف عنها في المقام الأول عن طريق ارتفاع مستويات ناقل الأمين الآلانين، "أثناء العلاج" وبعد التوقف عن تناول لاميفودين. كانت معظم الحالات ذاتية الحد، ومع ذلك لوحظ حدوث حالات وفاة على نحو نادر جدًا (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال").	
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد	
شائعة	طفح جلدي وحكة
الاضطرابات العضلية الهيكلية واضطرابات الأنسجة الضامّة	
شائعة	ارتفاع مستويات انزيم كرياتين الفوسفوكينيز
شائعة	اضطرابات العضلات، بما في ذلك ألم في العضلات وتشنجات*
غير معروفة	انحلال الربيدات

* في المرحلة الثالثة من الدراسات التي تم إجراؤها، لوحظ أن معدّل التكرار في مجموعة العلاج باللاميفودين لم يكن أكبر من معدّل التكرار في المجموعة التي خضعت للعلاج بالدواء الوهمي

المرضى من الأطفال

وفقًا لبيانات محدودة حول الأطفال البالغين سنتين وحتى ١٧ سنة، لم توجد مشكلات متعلقة بالسلامة مقارنة بالمرضى البالغين.

المرضى الآخرين ذوي الحالات الخاصة

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من فيروس نقص المناعة البشري، فقد تم الإبلاغ عن حالات التهاب بنكرياسي واعتلال الأعصاب المحيطية (أو تنميل). وبالنسبة للمرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد المزمن من النمط (ب)، فلم يوجد اختلاف ملحوظ في حدوث هذه الحالات مع المرضى الذين يخضعون للعلاج بالدواء الوهمي واللاميفودين.

تم الإبلاغ عن حدوث حالات إصابة بالحُماض اللاكتيكي، وفي بعض الأحيان كان مميتًا، وعادة ما كان مصحوبًا بالإصابة بتضخم كبدي حاد وتنكس الكبد الدهني، وذلك عند استخدام الدواء بالاقتران مع العلاج بمضاهئات نوكليوزيد لدى المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري. وتم الإبلاغ عن حدوث حالات إصابة نادرة بالحُماض اللاكتيكي لدى المرضى الذين تلقوا اللاميفودين لعلاج فيروس التهاب الكبد من النمط (ب).

تناول جرعات زائدة

إن تناول دواء لاميفودين بجرعات عالية جدًا في الدراسات التي أجريت على الحيوانات لم يُسفر عن حدوث أي حالة تسمم عضوي. وتتوافر بيانات محدودة حول النتائج المترتبة على تناول جرعات زائدة في البشر؛ حيث لم تحدث أي حالة وفاة، وتعافى المرضى. ولم يتم تسجيل أي علامات أو أعراض معينة بعد تناول مثل هذه الجرعات الزائدة.

في حالة تناول المريض جرعة زائدة، ينبغي مراقبته وتقديم العلاج الداعم القياسي له حسب الضرورة. وحيث أن دواء لاميفودين قابلاً للديلزة، يمكن استخدام إجراء الديال الدموي المستمر لعلاج حالة تناول جرعة زائدة، على الرغم من أنه لم يتم إجراء دراسة على ذلك.

الخصائص الدوائية

الخصائص الديناميكية الدوائية

فئة المعالجة الدوائية - مضادات الفيروسات للاستخدام الجهازي، ومثبطات إنزيم المُنتسِخَة العكسية للنوكليوزيد والنوكليوتيد، والرمز الكيميائي العلاجي التشريحي: J05AF05.

لاميفودين هو أحد العوامل المضادة للفيروسات والذي يعد وسيلة نشطة للوقاية من فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) في جميع خطوط الخلايا التي تم اختبارها وفي الحيوانات المصابة من الناحية التجريبية.

يتم استقلاب اللاميفودين بواسطة كل من الخلايا المصابة وغير المصابة إلى ثلاثي الفوسفات (TP) المشتق الذي يمثل الشكل النشط من المركب الأصلي. إن فترة عمر النصف لثلاثي الفوسفات داخل الخلايا في الخلايا الكبدية تتراوح بين ١٧-١٩ ساعة في المختبر. يعمل عقار لاميفودين ثلاثي الفوسفات كركيزة لإنزيم بُوليميراز للكشف عن فيروس الالتهاب الكبدي من النمط (ب).

يتم منع تشكيل المزيد من الحمض النووي الفيروسي من خلال دمج اللاميفودين المستقلب إلى ثلاثي الفوسفات داخل السلسلة وبعد ذلك يتم إنهاء السلسلة.

لا يتداخل اللاميفودين المستقلب إلى ثلاثي الفوسفات مع عملية التمثيل الغذائي الطبيعية للديوكسي نكليوتيد الخلوي؛ حيث أنه يعد أحد المثبطات الضعيفة لإنزيم البُوليمِيراز ألفا وبيتا للحمض النووي في الثدييات. وعلاوة على ذلك، فإن اللاميفودين المستقلب إلى ثلاثي الفوسفات له تأثر ضئيل على محتوى الحمض النووي في خلايا الثدييات.

بالنسبة للفحوصات التي تتعلق باحتمالية تأثير المادة على بنية الميتوكوندريا ومحتوى الحمض النووي ووظيفته، أُثبت أن اللاميفودين ليس له تأثير سام ملموس عليهما. إذ إن تأثيره على تقليل محتوى الحمض النووي للميتوكوندريات كان شديد الانخفاض، ولا يدخل في الحمض النووي للميتوكوندريات، ولا يعمل كمثبط لإنزيم بُوليمِيراز جاما للحمض النووي للميتوكوندريات.

تجربة إكلينيكية

تجربة على المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد إيجابي المستضد HBeAg *ومرض الكبد المُعاوض*

في الدراسات المضبطة، أدى العلاج باستخدام عقار لاميفودين إلى قمع تنسخ الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) [كانت نسبة ٣٤-٥٧ ٪ من المرضى أقل من حدود الكشف في الفحوصات (فحص التهجين في المحلول باستخدام جهاز Abbott Genostics، LLOD < ١,٦ بيكو جرام/مل)]، وتطبيع مستوى ناقل الأمين الآلانين (لدى نسبة ٤٠-٧٢ ٪ من المرضى)، وتحفيز عملية الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg (فقدان المستضد HBeAg والكشف عن المستضد HBeAb مع فقدان الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب)، [من خلال إجراء فحص تقليدي]، لدى نسبة ١٦-١٨ ٪ من المرضى)، وتحسين الأنسجة (نسبة ٣٨-٥٢ ٪ من المرضى انخفض لديهم مؤشر Knodell في النشاط النسيجي [HAI] بمقدار ≥ نقطتين)، وانخفضت نسبة تفاقم التليف في (نسبة ٣-١٧٪ من المرضى)، كما انخفضت نسبة تفاقم المرض إلى تشمع كبدي.

إن العلاج المستمر باستخدام اللاميفودين لمدة سنتين إضافيتين لدى المرضى الذين لم يحدث لديهم انقلاب مصلي للمستضد HBeAg في أول سنة من الدراسات المضبوطة التي يشاركون فيها ساعد بشكل أكبر على تحسين منع حدوث تليف كبدي. بالنسبة للمرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD، تحسنت حالة الالتهاب الكبدي عند ٤١/٨٢ مريضًا أي نسبة (٥٠ ٪)، بينما تحسنت حالة الالتهاب الكبدي عند ٤٠/٥٦ مريضًا أي نسبة (٧١ ٪) ممن ليس لديهم طفرة YMDD في فيروس التهاب الكبد من النمط (ب). وحدث تحسُن في منع حدوث تليف كبدي لدى ١٩/٣٠ مريضًا أي نسبة (٦٣ ٪) ممن ليس لديهم طفرة YMDD، ولدى ٢٢/٤٤ مريضًا أي نسبة (٥٠ ٪) ممن لديهم الطفرة. وبالنسبة لـ ٥٪ من المرضى أي (٣/٥٦) ممن ليس لديهم طفرة YMDD ونسبة ١٣ ٪ من المرضى أي (١١/٨٢) ممن لديهم طفرة YMDD، فقد أظهروا حدوث تفاقم لحالة التهاب الكبد مقارنة بحالتهم قبل العلاج. وقد تفاقم الالتهاب إلى حدوث تشمع للكبد لدى ٤/٦٨ مريضًا أي نسبة (٦ ٪) ممن لديهم طفرة، YMDDبينما لم يتطور الالتهاب لدى المرضى الذين ليس لديهم الطفرة إلى تشمع كبدي.

في إحدى دراسات العلاجات الممتدة لدى المرضى الآسيويين (NUCB3018)، كان معدل الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg ومعدل تطبيع ناقل الأمين الآلانين في نهاية مدة العلاج المستغرقة ٥ سنوات ٤٨ ٪ أي (٢٨/٥٨) و٤٧ ٪ أي (١٥/٣٢)، على التوالي. وقد زاد معدل الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg لدى المرضى الذين ترتفع لديهم مستويات ناقل أمين الآلانين؛ في نسبة ٧٧ ٪ من المرضى أي (٢٠/٢٦) ممن كان لديهم معدل ناقل الأمين الآلانين قبل العلاج > ٢ × الحد العلوي الطبيعي من معدل الانقلاب المصلي. في نهاية الـ ٥ سنوات، كان لدى جميع المرضى مستويات من الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) التي كانت غير قابلة للكشف عنها أو أقل من مستويات ما قبل العلاج.

تم تلخيص نتائج أخرى مستخلصة من التجربة وفقًا لحالة طفرة YMDD في الجدول رقم ٢.

الجدول ٢: (دراسة آسيوية) رقم NUCB3018 حول نتائج الفعالية خلال ٥ سنوات وفقًا لحالة YMDD

حالة فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي طفرة YMDD	الأشخاص الخاضعين للدراسة، بالنسبة المئوية (٪) (العدد)			
	وجود طفرة YMDD[١]		عدم وجود طفرة YMDD[١]	
الانقلاب المصلي للمستضد **HBeAg**				
- جميع المرضى	٣٨	(١٥/٤٠)	٧٢	(١٣/١٨)
- مستويات القيمة القاعدية لناقل الأمين الآلانين ≤ ١ × ULN[2]	٩	(١/١١)	٣٣	(٢/٦)
- مستويات القيمة القاعدية لناقل الأمين الآلانين > ٢ × ULN	٦٠	(٩/١٥)	١٠٠	(١١/١١)
عدم قابلية الكشف عن معدل الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب)				
- القيمة القاعدية [٣]	٥	(٢/٤٠)	٦	(١/١٨)
- الأسبوع ٢٦٠[٤]				
سلبية	٨	(٢/٢٥)	٠	
إيجابية < القيمة القاعدية	٩٢	(٢٣/٢٥)	١٠٠	(٤/٤)
إيجابية > القيمة القاعدية	٠		٠	
تطبيع مستويات ناقل الأمين الآلانين				
- القيمة القاعدية				
طبيعية	٢٨	(١١/٤٠)	٣٣	(٦/١٨)
أعلى من الطبيعي	٧٣	(٢٩/٤٠)	٦٧	(١٢/١٨)
- الأسبوع ٢٦٠				
طبيعية	٤٦	(١٣/٢٨)	٥٠	(٢/٤)
أعلى من الطبيعي < القيمة القاعدية	٢١	(٦/٢٨)	٠	
أعلى من الطبيعي > القيمة القاعدية	٣٢	(٩/٢٨)	٥٠	(٢/٤)

١ المرضى الذين تم تصنيفهم بأنهم يحملون طفرة YMDD هم المرضى الذين تمت إصابتهم بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي لطفرة YMDD بنسبة ≤ ٥ ٪ عند أي نقطة زمنية في السنة خلال فترة الخمس سنوات. المرضى الذين تم تصنيفهم بأنهم لا يحملون طفرة YMDD هم المرضى الذين كانوا يحملون >٩٥ ٪ من فيروس التهاب الكبد (ب) من النوع البري عند جميع النقاط الزمنية في السنة خلال فترة الخمس سنوات

٢ الحد العلوي من الطبيعي (ULN)

٣ فحص التهجين في المحلول باستخدام جهاز Abbott Genostics، (الحد الأدنى الذي يمكن كشفه < ١,٦ بيكو جرام/مل)

٤ فحص باستخدام جهاز Chiron Quantiplex (الحد الأدنى الذي يمكن كشفه يعادل ٠,٧ مل مكافئ/مل)

تتوافر أيضًا بيانات نسبية وفقًا لحالة وجود طفرة YMDD لاستخدامها في إجراء تقييم نسيجي، ومع ذلك فإن هذه البيانات لن تظل متاحة إلا لمدة ٣ سنوات فقط. وبالنسبة للمرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD، فقد لوحظ وجود حالات تحسن في نشاط النخر والالتهاب في الكبد لدى عدد ١٨/٣٩ أي نسبة (٤٦ ٪) وحالات تفاقم لدى عدد ٩/٣٩ أي نسبة (٢٣ ٪). وبالنسبة للمرضى الذين لا يحملون الطفرة YMDD، فقد لوحظ وجود حالات تحسن في نشاط النخر والالتهاب في الكبد لدى عدد ٢٠/٢٧ أي نسبة (٧٤ ٪) وحالات تفاقم لدى عدد ٢/٢٧ أي نسبة (٧ ٪).

بعد حدوث عملية الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg، فعندئذ يمكن تحمل بشكل عام نشاط الاستجابة المصلية والتحسن الإكلينيكي بعد التوقف عن تناول اللاميفودين. ومع ذلك، تكون هناك احتمالية حدوث انتكاس بعد عملية الانقلاب المصلي. وبالنسبة لإحدى دراسات المتابعة التي تُجرى على المدى الطويل للمرضى الذين خضعوا سابقًا لعملية الانقلاب المصلي وتوقفوا عن تناول اللاميفودين، فقد حدث انتكاس فيروسي متأخر في نسبة ٣٩ ٪ من المرضى المشاركين في الدراسة. لذلك، ينبغي متابعة المرضى بشكل دوري، بعد حدوث عملية الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg، لضمان استمرارية نشاط الاستجابة الإكلينيكية المصلية لديهم. وبالنسبة للمرضى الذين لم يحدث لديهم استجابة مصلية مستدامة، فينبغي النظر في معاودة علاجهم إما باستخدام عقار لاميفودين أو أحد العوامل البديلة المضادة للفيروسات لاستئناف عملية السيطرة الإكلينيكية على فيروس التهاب الكبد من النمط (ب).

بالنسبة للمرضى الذين تمت متابعتهم لمدة تصل إلى ١٦ أسبوعًا بعد وقف العلاج بعد مرور سنة واحدة، فقد لوحظ ارتفاع مستويات ناقل الأمين الآلانين بعد العلاج لدى المرضى الذين خضعوا للعلاج باللاميفودين بشكل أكثر من الذين تلقوا العقار الوهمي. يوضح الجدول ٣ مقارنة بين مستويات ارتفاع ناقل الأمين الآلانين بعد العلاج في الأسابيع بين الأسبوع ٥٢ والأسبوع ٦٨ لدى المرضى الذين توقفوا عن تناول اللاميفودين عند الأسبوع ٥٢ والمرضى المشاركين في نفس الدراسات الذين تلقوا الدواء الوهمي طوال فترة العلاج. وقد كانت نسبة مستويات ارتفاع ناقل الأمين الآلانين بعد العلاج المرتبطة بزيادة في مستويات البيليروبين منخفضة ومتشابهة لدى المرضى الذين تلقوا سواء اللاميفودين أو الدواء الوهمي.

الجدول ٣: **مستويات ارتفاع ناقل الأمين الآلانين بعد العلاج في دراستين مضبطتين بالدواء الوهمي لدى البالغين**

قيمة غير طبيعية	المرضى الذين لديهم ارتفاع في مستوى ناقل الأمين الآلانين / المرضى تحت الملاحظة*	
	لاميفودين	الدواء الوهمي
ناقل الأمين الآلانين ≤ ٢ × القيمة القاعدية	٣٧/١٣٧ (٢٧ ٪)	٢٢/١١٦ (١٩ ٪)
ناقل الأمين الآلانين ≤ ٣ × القيمة القاعدية†	٢٩/١٣٧ (٢١ ٪)	٩/١١٦ (٨ ٪)
ناقل الأمين الآلانين ≤ ٢ × القيمة القاعدية ومعدل ناقل الأمين الآلانين المطلق > ٥٠٠ وحدة دولية/لتر	٢١/١٣٧ (١٥ ٪)	٨/١١٦ (٧ ٪)
ناقل الأمين الآلانين ≤ ٢ × القيمة القاعدية، ومعدل البيليروبين > ٢ × الحد العلوي الطبيعي و ≤ ٢ × القيمة القاعدية	١/١٣٧ (٠,٧ ٪)	١/١١٦ (٠,٩ ٪)

*قد يتم تصنيف كل مريض في إحدى الفئات أو أكثر.

†تشابه السُمية من الدرجة الثالثة وفقًا للمعايير المعدلة لمنظمة الصحة العالمية.

ULN = الحد العلوي من الطبيعي.

إجراء تجربة في المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد المزمن من النمط (ب) سلبي المستضد HBeAg

إن البيانات الأولية التي تشير إلى فعالية عقار لاميفودين لدى المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) سلبي المستضد HBeAg تتشابه مع البيانات المتعلقة بالمرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) إيجابي المستضد HBeAg، حيث أن نسبة ٧١ ٪ من المرضى الذين يحملون الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) قمعوا الفيروس بحد أقل من حدود الكشف في الفحص، ونسبة ٦٧ ٪ من المرضى حدث لهم تطبيع في مستويات ناقل الأمين الآلانين، ونسبة ٣٨ ٪ من المرضى حدث لهم تحسن في مؤشر النشاط النسيجي بعد العلاج بسنة واحدة. وعند التوقف عن تناول عقار لاميفودين، أُصيبت أغلبية المرضى بنسبة (٧٠ ٪) بمعاودة تكاثر الفيروس. تتوافر بيانات مستخلصة من إحدى دراسات العلاجات الممتدة حول المرضى المصابين بالفيروس سلبي المستضد HBeAg (NUCAB3017) والذين خضعوا للعلاج بعقار لاميفودين. بعد سنتين من العلاج في هذه الدراسة، حدث تطبيع في مستويات ناقل الأمين الآلانين وحمض نووي لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) لدى عدد ٣٠/٦٩ أي نسبة (٤٣ ٪) من المرضى وعدد ٣٢/٦٨ أي نسبة (٤٧ ٪) من المرضى على التوالي، بالإضافة إلى تحسن في مستوى نشاط النخر والالتهاب في الكبد لدى عدد ١٨/٤٩ أي نسبة (٣٧ ٪) من المرضى. وبالنسبة للمرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) والذين لا يحملون الطفرة ،YMDD فقد لوحظ وجود تحسن لدى ١٤/٢٢ حالة أي نسبة (٦٤ ٪) في مستوى نشاط النخر والالتهاب في الكبد لدى عدد ١/٢٢ أي نسبة (٥ ٪) مقارنة بما قبل العلاج. وبالنسبة للمرضى الذين يحملون الطفرة، فقد لوحظ وجود حالات تحسن في مستوى نشاط النخر والالتهاب في الكبد لدى عدد ٤/٢٦ أي نسبة (١٥ ٪)، وحالات تفاقم لدى عدد ٨/٢٦ أي نسبة (٣١ ٪) مقارنة بما قبل العلاج. ولم يحدث تفاقم للفيروس لتشمع كبدي لدى أي مريض.

معاودة ظهور فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD *وتأثيرها على عملية الاستجابة العلاجية*

أسفر العلاج الأحادي بعقار لاميفودين عن تحديد فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD في نسبة ٢٤ ٪ من المرضى تقريبًا بعد العلاج بسنة واحدة، ثم ازدادت نسبة المرضى إلى ٦٩ ٪ بعد العلاج بـ ٥ سنوات. ويعد تفاقم فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD مرتبطًا بانخفاض الاستجابة العلاجية لدى بعض المرضى، وهو ما يؤكده ارتفاع مستويات الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب)، ومستويات ارتفاع ناقل الأمين الآلانين عن المستويات السابقة أثناء فترة العلاج، وتفاقم علامات وأعراض مرض التهاب الكبد و/أو تفاقم نتائج نشاط النخر والالتهاب في الكبد. نظرا لمخاطر مرض الالتهاب الكبدي من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD فإن الاستمرار على العلاج الأحادي باستخدام لاميفودين غير مناسب في المرضى الذين كشف الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) في مصل الدم عند أو بعد العلاج لمدة ٢٤ أسبوعًا. (انظر "تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال").

في إحدى الدراسات مزدوجة التعمية التي أُجريت على مرضى التهاب الكبد المزمن من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD والمرضى المصابين بمرض الكبد المُعاوض (NUC20904)، الذين ينخفض لديهم مستوى الاستجابة الفيروسية والبيوكيميائية لعقار لاميفودين (n = ٩٥)، فإن إضافة تناول عقار اديفوفير ديبيفوكسيل جرعة ١٠ ملجم مرة واحدة يوميًا مع عقار لاميفودين١٠٠ ملجم الحالي لمدة ٥٢ أسبوعًا أسفرت عن حدوث انخفاض متوسط في الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) بمقدار ٤,٦ $\log_{10}$ نسخة/مل، وذلك مقارنة بحدوث زيادة متوسطة بمقدار ٠,٣ $\log_{10}$ نسخة/مل لدى المرضى الذين خضعوا للعلاج بعقار لاميفودين بمفرده. وحدث تطبيع لمستويات ناقل الأمين الآلانين لدى نسبة ٣١ ٪ أي عدد (١٤/٤٥) من المرضى الذين يتلقوا علاجًا مركبًا في مقابل نسبة ٦ ٪ أي عدد (٣/٤٧) من المرضى الذين يتلقوا عقار لاميفودين بمفرده. كما استمر القمع الفيروسي (بعد دراسة NUC20917) مع العلاج المركب خلال السنة الثانية من العلاج حتى الأسبوع ١٠٤ لدى المرضى الذين شهدوا تحسنًا مستمرًا في الاستجابات الفيروسية والبيوكيميائية.

في إحدى الدراسات الاستعادية التي تُجرى لتحديد العوامل المرتبطة باختراق الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب)، خضع ١٥٩ مريضًا آسيويًا ممن يحملون الفيروس إيجابي المستضد HBeAg للعلاج بعقار لاميفودين وللمتابعة لفترة متوسطة تبلغ ٣٠ شهرًا تقريبًا. وكانت هناك احتمالية بنسبة ٦٠ ٪ لتفاقم طفرة YMDD لدى المرضى الذين يحملون الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) بمستويات أعلى من ٢٠٠ نسخة/مل عند فترة ٦ شهور (٢٤ أسبوعًا) من فترة العلاج بعقار لاميفودين، وذلك مقارنة بالمرضى الذين يحملون الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) بمستويات أقل من ٢٠٠ نسخة/مل، حيث كان نسبة احتمالية التفاقم لديهم ٨ ٪. وكانت نسبة التعرض لخطر تفاقم طفرة YMDD ٦٣ ٪ في مقابل ١٣ ٪ مع استبعاد ١٠٠٠ نسخة/مل (NUCB3009 وNUCB3018).

إجراء تجربة على المرضى المصابين بمرض الكبد غير المُعاوض

أُعتبرت الدراسات المضبطة بالدواء الوهمي غير مناسبة بالنسبة للمرضى المصابين بمرض الكبد غير المُعاوض، ولذلك لم يتم إجراؤها. وبالنسبة للدراسات غير المضبطة، حيث تم إعطاء عقار لاميفودين قبل عملية الزرع وأثنائها، فقد لوحظ فعالية قمع تكاثر الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) وتطبيع مستويات ناقل الأمين الآلانين. وعند استمرار العلاج بعقار لاميفودين بعد عملية الزرع، تنخفض احتمالية معاودة إصابة الطُعم بفيروس التهاب الكبد من النمط (ب)، ويزداد فقدان المستضد HBsAg ومعدل البقاء على قيد الحياة لمدة سنة بنسبة تتراوح بين ٧٦ -١٠٠ ٪.

وكما هو متوقع نتيجة لحدوث عملية تثبيط المناعة المصاحبة، كان معدل ظهور فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD أعلى بنسبة (٣٦ -٦٤ ٪) لدى فئة المرضى الذين خضعوا لزراعة كبد، وذلك مقارنة بالمرضى المصابين بالتهاب الكبد من النمط (ب) المؤهل مناعيًا، حيث تراوحت النسبة بين (١٤ - ٣٢ ٪).

تم تسجيل ٤٠ مريضًا (سلبيين المستضد HBeAg أو إيجابيين المستضد HBeAg) يعانون إما من مرض الكبد غير المُعاوض أو من فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) المنتكس بعد خضوعهم لعملية زراعة كبد وظهور طفرة YMDD في إحدى المجموعات العلاجية مفتوحة التسمية من الدراسة NUC20904. وقد أسفرت إضافة جرعة ١٠ ملجم من عقار اديفوفير ديبيفوكسيل مرة واحدة يوميًا إلى جرعة ١٠٠ ملجم من عقار لاميفودين الحالي لمدة ٥٢ أسبوعًا عن حدوث انخفاض متوسط في الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) بمقدار ٤,٦ $\log_{10}$ نسخة/مل. كما لوحظ تحسن في وظائف الكبد بعد العلاج بسنة واحدة. واستمرت هذه الدرجة من القمع الفيروسي (بعد دراسة NUC20917) مع العلاج المركب خلال السنة الثانية من العلاج حتى الأسبوع ١٠٤، كما لوحظ ظهور علامات تحسن على وظائف الكبد لدى معظم المرضى واستمرار حصولهم على الفائدة الإكلينيكية.

إجراء تجربة على المرضى المصابين بالتهاب الكبد من النمط (ب) المزمن مع تفاقم المرض لديهم إلى تليف أو تشمع كبدي

في إحدى الدراسات المضبطة بالدواء الوهمي التي أُجريت على ٦٥١ مريضًا مصابين بالتهاب كبدي مزمن من النمط (ب) غير المُعاوض من الناحية الإكلينيكية وتليف أو تشمع في الأنسجة، فقد قلل العلاج بعقار لاميفودين بشكل ملحوظ (في خلال مدة متوسطة تبلغ ٣٢ شهرًا) المعدل الإجمالي لتفاقم المرض لدى (٣٤/٤٣٦ أي نسبة ٧,٨ ٪ من المرضى الذين تلقوا عقار لاميفودين في مقابل ٣٨/٢١٥ أي نسبة ١٧,٧ ٪ من المرضى الذين تلقوا الدواء الوهمي،p = ٠,٠٠١) والذي أكده الانخفاض الملحوظ في نسبة المرضى الذين ارتفعت لديهم مؤشرات مقياس Child-Pugh لدى (١٥/٤٣٦ أي نسبة ٣,٤ ٪ من المرضى في مقابل ١٩/٢١٥ أي نسبة ٨,٨ ٪ من المرضى، p =٠,٠٢٣) أو تفاقم المرض لسرطان الخلية الكبدية لدى (١٧/٤٣٦ أي نسبة ٣,٩ ٪ من المرضى في مقابل ١٦/٢١٥ أي نسبة ٧,٤ ٪ من المرضى،p =٠,٠٤٧). وكان المعدل الإجمالي لتفاقم المرض لدى مجموعة المرضى التي تلقت عقار لاميفودين أعلى بالنسبة للحالات التي تحمل حمض نووي لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD التي يمكن الكشف عنها لدى (٢٣/٢٠٩ أي نسبة ١١ ٪) مقارنة بفيروس التهاب الكبد الذي لا يحمل الطفرة YMDD التي يمكن الكشف عنها لدى (١١/٢٢١ أي نسبة ٥ ٪). ومع ذلك، كان معدل تفاقم المرض لدى الحالات التي تحمل طفرة YMDD في المجموعة التي تلقت عقار لاميفودين أقل من معدل تفاقم المرض لدى المجموعة التي تلقت الدواء الوهمي (٢٣/٢٠٩ أي نسبة ١١ ٪ مقابل ٣٨/٢١٤ أي نسبة ١٨ ٪ على التوالي). وحدث انقلاب مصلي مؤكد للمستضد HBeAg في نسبة ٤٧ ٪ (١١٨/٢٥٢) من الحالات التي خضعت للعلاج بعقار لاميفودين، وأصبحت نسبة ٩٣ ٪ (٣٢٠/٣٤٥) من الحالات التي تتلقى عقار لاميفودين سلبية الحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من المط (ب) (VERSANT [الإصدار ١]، فحص الحمض النووي المتفرع، الحد الأدنى الذي يمكن كشفه < ٠,٧ مل مكافئ/مل) خلال فترة الدراسة.

تجربة على الأطفال والمراهقين

تم إعطاء عقار لاميفودين للأطفال والمراهقين المصابين بمرض التهاب الكبد المزمن من النمط (ب) المُعاوض في دراسة مضبطة بالدواء الوهمي أُجريت على ٢٨٦ مريضًا تتراوح أعمارهم بين سن ٢ و١٧ عامًا. وتتكون هذه المجموعة في المقام الأول من أطفال مصابين بالحد الأدنى من التهاب الكبد من النمط (ب). وتم استخدام جرعة قدرها ٣ ملجم/كجم مرة واحدة يوميًا (وحتى ١٠٠ ملجم يوميًا بحد أقصى) مع الأطفال بين سن ٢ و١١ عامًا، وجرعة ١٠٠ ملجم مرة واحدة يوميًا مع المراهقين البالغين ١٢ عامًا فأكثر. ويلزم الحصول على المزيد من الإثباتات بشأن هذه الجرعة. وكان الفرق في معدلات الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg (فقدان المستضد HBeAg والحمض النووي الحامل لفيروس التهاب الكبد من النمط (ب) مع الكشف عن المستضد HBeAb) بين الدواء الوهمي وعقار لاميفودين غير ملحوظًا من الناحية الإحصائية لدى هذه الفئة من المرضى (بلغت نسبة المعدلات بعد سنة واحدة ١٣ ٪ (١٢/٩٥) بالنسبة للدواء الوهمي مقابل ٢٢ ٪ (٤٢/١٩١) لعقار لاميفودين؛ p = ٠,٠٥٧). وكانت حالة فيروس التهاب الكبد من النمط (ب) ذي الطفرة YMDD مشابهة لحالة الفيروس التي تمت ملاحظتها مع البالغين، حيث تتراوح بين نسبة ١٩ ٪ عند الأسبوع ٥٢ وحتى ٤٥ ٪ لدى المرضى الذين خضعوا للعلاج باستمرار لمدة ٢٤ شهرًا.

خصائص الحرائك الدوائية

الامتصاص

يمتص الجهاز الهضمي اللاميفودين جيدًا، ويبلغ التوافر الحيوي لعقار لاميفودين الذي يتم تناول عن طريق الفم لدى البالغين عادة بين ٨٠ و٨٥ ٪. بعد تناول العقار عن طريق الفم، يكون متوسط الوقت (t_{max}) لتحقيق أقصى مستويات تركيز في مصل الدم (C_{max}) حوالي ساعة تقريبًا. مستويات الجرعة العلاجية على سبيل المثال ١٠٠ ملجم مرة واحدة يوميًا، بحيث تكون مستويات الحد الأقصى من التركيز (C_{max}) ١,١-١,٥ مايكروجرام/مل ومستويات الحد الأدنى من التركيز ٠,٠١٥-٠,٠٢٠ مايكروجرام/مل.

أسفر تناول عقار لاميفودين مع الطعام عن تأخر الوقت (t_{max}) وانخفاض مستويات تركيز العقار في الدم (C_{max}) (انخفاض بنسبة تصل إلى ٤٧ ٪). ومع ذلك لم يتأثر معدل امتصاص عقار لاميفودين (بناءًا على المنطقة تحت المنحنى)، وبالتالي يمكن تناول عقار لاميفودين مع الأكل أو بدونه.

التوزيع

من الدراسات الوريدية، يبلغ متوسط حجم التوزيع ١,٣ لتر/كجم. يُظهر عقار لاميفودين الحرائك الدوائية الخطية من خلال نطاق الجرعات العلاجية ويوضح انخفاض ارتباطه ببروتين الألبيومين في البلازما.

وتُظهر البيانات المحدودة أن اللاميفودين يخترق الجهاز العصبي المركزي ويصل إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF). وقد كان متوسط معدل تركيز اللاميفودين في السائل الدماغي الشوكي (CSF)/المصل بعد تناول العقار عن طريق الفم بمدة ٢-٤ ساعات حوالي ٠,١٢ تقريبًا.

التحول الحيوي

يتم التخلص من عقار لاميفودين في الغالب عن طريق إفراز الكلى للمواد غير المتغيرة. وتنخفض احتمالية حدوث تفاعلات أيضية للمواد مع اللاميفودين، وذلك نتيجة لقلة معدل التمثيل الغذائي الكبدي (٥-١٠ ٪) وانخفاض ارتباط العقار ببروتينات البلازما.

التخلص

يبلغ متوسط تخلص الجسم من عقار لاميفودين حوالي ٠,٣ لتر/ساعة/كجم. ويتراوح العمر النصفي للتخلّص الملحوظ لعقار لاميفودين من ٥ إلى ٧ ساعات. ويتم إفراز أغلبية جرعات لاميفودين غير المتغيرة عن طريق البول من خلال عملية الترشيح الكبيبي والإفراز النشط (نظام نقل الكاتيونات العضوية). ويكون معدل التصفية الكلوية حوالي ٧٠ ٪ من معدل التخلص من عقار لاميفودين.

المرضى ذوو الحالات الخاصة

أظهرت دراسات أُجريت على المرضى المصابين باعتلال كلوي أن عملية التخلص من عقار لاميفودين تتأثر بحالة الضعف الكلوي. وبالتالي يلزم خفض الجرعة لدى المرضى الذين يكون معدل تصفية الكرياتينين لديهم < ٥٠ مل/دقيقة (انظر "الجرعات وطريقة تناول الدواء").

إن الاعتلال الكبدي لا يؤثر على الحرائك الدوائية لعقار لاميفودين. وأظهرت البيانات المحدودة حول المرضى الذين خضعوا لعملية زراعة كبد أن ضعف وظائف الكبد لا يؤثر بشكل ملحوظ على الحرائك الدوائية لعقار لاميفودين إلا إذا كان هذا الضعف مصحوبًا بضعف كلوي.

بالنسبة للمرضى المسنين، يُشير وضع الحرائك الدوائية لعقار لاميفودين أن الشيخوخة الطبيعية المصحوبة بانخفاض في وظائف الكلى ليس لها أي تأثير ملحوظ من الناحية الإكلينيكية على التعرض لعقار لاميفودين، باستثناء المرضى الذين يكون معدل تصفية الكرياتينين لديهم < ٥٠ مل/دقيقة ("انظر الجرعات وطريقة تناول الدواء").

بيانات السلامة قبل السريرية

إن تناول دواء لاميفودين بجرعات عالية في دراسات السُمية التي أجريت على الحيوانات لم يكن مرتبطًا بحدوث تسمم عضوي حاد. وعند أعلى مستويات للجرعات، لوحظ وجود حالات تأثير بسيطة على وظائف الكبد والكلى معًا مع حدوث انخفاض في أوزان الكبد في بعض الأحيان. كما كان يوجد انخفاض في عدد كريات الدم الحمراء والعدلات، والذي يعد التأثير الأكثر احتمالاً في أن يكون ذا أهمية إكلينيكية . ومع ذلك، نادرًا ما حدثت هذه الحالات في الدراسات الإكلينيكية.

لم يحدث أي تحول لعقار لاميفودين في الاختبارات البكتيرية، ومع ذلك، كما هو الحال في العديد من مضاهئات النوكليوزيد، فقد أظهر نشاطًا في أحد فحوصات الجينات الخلوية التي أُجريت في المختبر وفحص الخلايا الليمفاوية للفئران. ولم يظهر عقار لاميفودين أي نشاط لتسمم وراثي في جسم الكائن الحي عند الجرعات التي أعطت البلازما مستويات تركيز تتراوح بين ٦٠-٧٠ مرة، وهو معدل أعلى من مستويات التركيز الإكلينيكية المتوقعة في البلازما. وكما هو الحال في الاختبارات التي أجريت في المختبر، لم تؤكد الاختبارات التي أجريت في جسم الكائن الحي على وجود نشاط تحول لعقار لاميفودين، وهذا يُظهر أن عقار لاميفودين لا ينبغي أن يمثل خطر تسمم وراثي على المرضى الين يخضعون للعلاج.

لم تُظهر الدراسات التناسلية التي أُجريت على الحيوانات أن الدواء له تأثير ماسخ، كما أنها لم تُظهر وجود تأثير على خصوبة الذكور أو الإناث. تسبب عقار لاميفودين في الوفاة المبكرة للأجنة عندما تم إعطاؤه للأرانب الإناث الحوامل بمستويات التعرض نفسها للبشر، ولكن لم يحدث ذلك عند تعرض الفئران الإناث حتى لمستويات عالية جدًا.

لم تُظهر نتائج دراسات السرطنة طويلة المدى التي أجريت على عقار لاميفودين في الجرذان والفئران وجود أي احتمالية سرطنة.

التفاصيل الدوائية

قائمة مواد السواغ

المادة الرئيسية في القرص:

السليلوز دقيق التبلور

غليكُولات نشا الصوديوم

شمعات المغنسيوم

غلاف القرص:

هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز

ثنائي أكسيد التيتانيوم

ماكروغول فئة ٤٠٠

البوليسوربات فئة ٨٠

أكاسيد الحديد الصفراء والحمراء الاصطناعية

حالات عدم التوافق

لا ينطبق

فترة التخزين

تاريخ الصلاحية موضّح على العبوة الخارجية.

احتياطات خاصة بالتخزين

يُخزن في درجة حرارة أقل من ٣٠ درجة مئوية.

نوعية ومحتويات العبوة

عبوات تحتوي على ٢٨ قرص مغلف ببلاستيك ورقي مزدوج ومصفح بمتعدد كلوريد الفينيل.

الشركة المصنعة

تم التصنيع بواسطة:

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Poland

مالك ترخيص التسويق

Glaxo Group Ltd, Brentford, Middlesex, UK

ZEFFIX علامة تجارية لمجموعة شركات GSK.
© ٢٠١٦ مجموعة شركات GSK.
جميع الحقوق محفوظة.

تاريخ النص: ٢٦ مايو ٢٠١٦

إن هذا دواء

الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.

اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الإستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.

- الطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لاتكررصرف الدواء بدون وصفة طبية.
- لاتترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.

مجلس وزراء الصحة العرب، اتحاد الصيادلة العرب.