فيمازول®

ليتروزول

الأشكال والعبوات

فيمازول®: أقراص مغلّفة بالفيلم. عبوة من ٣٠ قرصاً.

التركيب

فيمازول®: يحتوي كل قرص من فيمازول® المغلّف بالفيلم على ٢,٥ ملغ من الليتروزول.

المواد غير الفعالة : لاكتوز ، كروس كارميلوز الصوديوم، بوفيدون، ثاني أكسيد السيليكون الغروي، إستيَرات المغنيزيوم، هيدروكسي بروبيل مثيل السيلولوز، ثاني أكسيد التيتانيوم، أصفر أكسيد الحديد، بولي إيثيلين غليكول، طلق.

الخواص الفارماكولوجية

خواص الديناميكا الدوائية

الفئة العلاجية : علاج بالهرمونات.

الرمز الكيميائي العلاجي التشريحي (ATC): L.02BG04

إن القضاء على التأثيرات المثبِّطة التي يفعلها هرمون الإستروجين هو شرط مسبق لاستجابة الورم للعلاج في الحالات التي يعتمد فيها نمو الورم على وجود هرمونات الإستروجين. عند النساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث، تنشأ هرمونات الإستروجين بشكل أساسي تحت تأثير إنزيم الأروماتاز الذي يحوِّل الأندروجينات الكظرية - الأندروستينديون والتِستوستيرون بشكل أساسي - إلى إيستِرون (E1) وإيستراديول (E2). إن إلغاء عملية تخليق الإستروجين الحيوي في الأنسجة المحيطية وفي النسيج السرطاني نفسه يمكن بالتالي أن يحصل عن طريق تثبيط إنزيم الأروماتاز على وجه التحديد.

إن الليتروزول هو مثبِّط غير ستيرويدي لإنزيم الأروماتاز. فهو يثبِّط إنزيم الأروماتاز عن طريق الارتباط بشكل تنافسي بهيم السيتوكروم P٤٥٠ وهو جزيء في المركب، ما من شأنه أن يؤدي إلى الحد من عملية تخليق الإستروجين الحيوي في كل الأنسجة.

خواص الحرائك الدوائية

الإمتصاص

يتم امتصاص الليتروزول كاملاً وبسرعة عن طريق السبيل الهضمي (متوسط التوافر الحيوي المطلق : ٩٩,٩ في المئة). أما وجبات الطعام فهي تخفض نسبة الامتصاص بشكل طفيف (متوسط مدة التركيز الأقصى T_{max}: ساعة واحدة على الريق مقابل ساعتين بعد تناول الطعام ومتوسط المساحة تحت منحنى التركيز : ١٢٩ ± ٢٠,٣ نانومول/ل في اللتر على الريق مقابل ٩٨,٧ ± ١٨,٦ نانومول في اللتر بعد تناول الطعام) لكن لا يطرأ أي تعديل على مدى الامتصاص (المساحة تحت منحنى التركيز). أما التأثير الطفيف على الامتصاص فلا قيمة له من الناحية السريرية وبالتالي يمكن تناول الليتروزول مع الطعام أو بدونه.

التوزيع

يبلّغ ارتباط الليتروزول ببروتيين البلازما نسبة ٦٠ في المئة تقريباً وهو يتم بشكل أساسي مع الألبومين (٥٥ في المئة). أما نسبة تركيز الليتروزول في كُرَيّات الدم الحمراء فتمثّل ٨٠ في المئة تقريباً من التركيز في البلازما. بعد صرف ٢,٥ ملغ من الليتروزول الموسوم بالكربون ١٤ المشِع، بقي جوالي ٨٢ في المئة من النشاط الإشعاعي في بلازما الدم على حاله. وبالتالي يبقى التعرّض الجهازي للمُستقلبات منخفضاً. يتوزّع الليتروزول بشكل سريع وعلى نطاق واسع على الأنسجة. ويبلغ حجم توزيعه الظاهري في حالة الاستقرار حوالي ١,٨٧ ± ٠,٤٧ لتر/كلغ.

التحوّل الحيوي والإطراح

يشكّل التصريف الاستقلابي لمُستقلب الكاربينول غير النشِط من الناحية الصيدلانية مسار التصريف الأساسي لليتروزول (تصريف المُستقلب =٢,١ لتر في الساعة) لكنه بطيء نسبياً عندما تتم مقارنته مع سرعة تدفق الدم إلى الكبد (حوالي ٩٠ لتراً في الساعة).

وقد تبيّن أن نظيري إنزيم السيتوكروم P٤٥٠ أي ٣A٤ و٢A٦ قادران على تحويل الليتروزول إلى هذا المُستقلب في إطار التجارب في المختبَر لكن لم يتم التحقق من مساهمة كل واحد منهما على حدة في تصريف الليتروزول في النسيج الحي. وفي دراسة أجريت حول التفاعلات الدوائية عند تناول هذا الدواء بالتزامن مع السيمِيتيدين الذي يُعرف بأنه يثبِّط تظير الإنزيم ٣A٤ فقط، لم يُسجل أي انخفاض لتصريق الليتروزول ما يوحي بأن تظير الإنزيم ٢A٦ يؤدي دوراً مهماً في عملية التصريف الشامل في النسيج الحي.

لوحظ في إطار هذه الدراسة انخفاض طفيف في المساحة تحت منحنى التركيز وزيادة نسبة التركيز القصوي (C_{max}). لعملتي تكوّن مُستقلبات صغيرة وغير محددة الهوية والإفراز المباشر عبر الكليتين وفي البراز دورٌ ثانويٌ في تصريف الليتروزول بكامله. في خلال الأسبوعين بعد صرف الليتروزول الموسوم بالكربون ١٤ المشِع إلى متطوعات بحالة صحية جيدة بلغن مرحلة ما بعد انقطاع الطمث، تم إسترجاع نسبة ٨٨,٢ ± ٧,٦ في المئة من النشاط الإشعاعي في البول و٣,٨ ± ٠,٩ في المئة منه في البراز. إن نسبة ٧٥ في المئة على الأقل من النشاط الإشعاعي المسترجع في البول بعد مرور ٢١٦ ساعة (٨,٧ ± ٤٤,٧) في المئة من الجرعة) منسوبة إلى غلوكورونيد مُستقلب الكاربينول في حين أن نسبة ٩ في المئة تقريباً منسوبة إلى مُستقلبين غير محددي الهوية ونسبة ٦ في المئة منه منسوبة إلى الليتروزول الذي يبقى على حاله.

أما فترة عمر النصف الظاهرة في البلازما في مرحلة الإفراغ الأخيرة فهي يومين تقريباً. بعد تناول جرعة ٢,٥ ملغ يومياً، يمكن بلوغ مستويات الحالة المستقرة في غضون أسبوعين إلى ستة أسابيع. إن نسب التركيز في بلازما الدم في الحالات المستقرة هي ٧ مرات أكبر تقريباً من نسب التركيز التي تقاس بعد تناول جرعة ٢,٥ ملغ واحدة في حين تكون أكبر بـ١,٥ مرة إلى مرتين من القيم في الحالات المستقرة وهي قيم يمكن تكهنها انطلاقاً من نسب التركيز المقاسة بعد تناول جرعة واحدة ؛ وهذا دليل على عدم استقامة طفيفة لحركية الليتروزول الدوائية عند تناول جرعة ٢,٥ ملغ يومياً. بما أن مستويات الحالة المستقرة تبقى على حالها مع مرور الوقت، يمكن الاستنتاج بأن الليتروزول لا يتراكم بشكل متواصل.

لا يؤثر عمر المريض على حركيّات الليتروزول الدوائية.

دواعي الاستعمال

يوصف فيمازول® في الحالات التالية :

- معالجة مساعدة للنساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث عند إصابتهن بسرطان الثدي الإجتياحي والإيجابي الاستجابة لمستقبلات الهرمونات في مراحله الأولى.
- معالجة النساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث عند إصابتهن بسرطان الثدي الإجتياحي في مراحله الأولى بعد أن عولجن مسبقاً بالتاموكسيفين المعتمد عادة كمعالجة مساعدة.
- معالجة بالدرجة الأولى للنساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث عند إصابتهن بسرطان متقدّم في الثدي.
- معالجة النساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث عند إصابتهن بسرطان متقدم في الثدي وبعد فشل العلاج بالتاموكسيفين أو بأي دواء مضاد لهرمون الإستروجين.
- معالجة النساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث عند إصابتهن بسرطان الثدي الإيجابي الاستجابة لمستقبلات الهرمونات ومحدّد الموقع قبل خضوعهن لعملية جراحية وبغية إتاحة الفرصة لإجراء جراحة محافظة على الثدي في وقت لاحق عند النساء اللواتي لم يُعتبرن أصلا من المرشّحات للخضوع لتلك العملية. يجب أن يكون العلاج الذي يلي العملية الجراحية متماشيا مع العلاج المعتمد عادة.

موانع الاستعمال

- فرط تحسّس معلوم للمادة الفعّالة أو لأي من السواغات.
- عند النساء في فترة ما قبل مرحلة انقطاع الطمث و عند الحمل والرضاعة.
- عند المرضى المصابين بقصور كبدي حاد (من النمط C بحسب تصنيف Child-Pugh).
- يُحظر استخدام الليتروزول قبل إجراء العملية الجراحية عندما يكون مستقبل الهرمون سلبياً أو مجهولاً.

الاحتياطات

من غير المستحب استخدام الليتروزول عند الأطفال لأنه لم يتم التحقّق من فعاليته وأمانه عند هذه الفئة من المرضى في إطار الدراسات السريرية. لا تتوافر معطيات تؤكد على فعالية هذا الدواء عند الرجال المصابين بسرطان الثدي.

لم تجرَ أبحاث حول تأثير الليتروزول على المرضى الذين تقل نسبة تَصْفِيَة الكرياتينين عندهم عن ١٠ ملل في الدقيقة الواحدة. يجب التنبه جيدا إلى المخاطر المتوقع حدوثها والمنافع المرجوة بالنسبة لهؤلاء المرضى قبل وصف الليتروزول.

بما أن الليتروزول هو مادة قوية المفعول لتخفيض مستويات الإستروجين، يمكن أن يُقترمدى الانخفاض الذي سيطرأ على كثافة العظام المعدنية. في خلال الخضوع لمعالجة مساعدة تعتمد على الليتروزول، يجب قياس كثافة العظام بشكل منهجي عند النساء المصابات بترقق العظم أو المعرضات لخطر الإصابة به. على سبيل المثال يمكن إخضاعهن في بداية العلاج لفحص كثافة العظام بمقياس الأشعة السينية المزدوج الطاقة (DEXA). يجب مباشرة علاج ترقق العظم كما يلزم ويجب مراقبة المرضى الذين يخضعون لعلاج بالليتروزول عن كثب.

القدرة على قيادة المركبات وتشغيل الآلات

بما أنه لوحظ أن المرضى الخاضعين لعلاج بالليتروزول أصيبوا بالتعب والدوخة وبما أن التَعاس من تأثيراته الجانبية غير الشائعة، يجب توخي الحذر عند قيادة المركبات وتشغيل الآلات.

الحمل والرضاعة

يُحظر استخدام الليتروزول في خلال فترة الحمل.

تم التبليغ عن حالات معزولة من العيوب الخلقية (كحالات التحام الشفرين الصغيرين وبروز أعضاء تناسلية ملتبسة) عند الحوامل اللواتي تعرضن لليتروزول.

يُحظر استخدام الليتروزول في خلال فترة الرضاعة.

على الطبيب أن يناقش موضوع اللجوء الضروري إلى وسائل منع الحمل المناسبة مع النساء في سن الإنجاب بما فيهن النساء في الفترة المحيطة بسن اليأس أو اللواتي بلغن مرحلة ما بعد انقطاع الطمث حتى تنقطع دورتهن الشهرية بشكل نهائي.

لا تتوافر معطيات مناسبة حول استخدام الليتروزول عند النساء الحوامل.

غير أن الدراسات عند الحيوانات قد أظهرت انتقال السمية التناسلي.

التفاعلات الدوائية

بيّنت الدراسات السريرية التي أجريت حول التفاعلات مع السيمِيتيدين والوارفارين أن تناول الليتروزول بالتزامن مع هذين العقارين لا يؤدي إلى تفاعلات دوائية ملحوظة مع العلم أن السيمِيتيدين معروف كمثبِّط لأحد نظائر إنزيم السيتوكروم P٤٥٠ المعروف بقدرته على استقلاب الليتروزول في التجارب في المختبَر.

لا تتوافر أي براهين تؤكد على حصول تفاعل ملحوظ آخر من الناحية السريرية عند المرضى الذين يتناولون أدوية أخرى توصف عادة (على سبيل المثال، البنزودايزيبينات، البربتوريات، الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية كديكلوفيناك الصوديوم، الإيبوبروفين، الباراسيتامول، الفورسيميد والأوميبرازول).

لم تجرَ أي تجارب سريرية لغاية تاريخه حول استخدام الليتروزول بالتزامن مع أدوية أخرى لمعالجة السرطان.

يثبِّط الليتروزول في إطار التجارب في المختبَر نظيري إنزيم السيتوكروم P٤٥٠ أي النظير ٢A٦ بشكل طفيف النظير ٢C١٩ لكن النظير CYP٣A٦ لا يؤدي دوراً أساسياً في استقلاب هذا العقار. في إطار التجارب في المختبَر، لم يتمكن الليتروزول من أن يثبِّط بشكل فعلي استقلاب الديازيبام (وركازة بروتين (CYPC١٩) عندما تكون نسب التركيز أكبر بمئة مرة من تلك التي تُسجَّل في البلازما في الحالات المستقرة. بالتالي، من المستبعَد حصول أي تفاعلات ملحوظة من الناحية السريرية مع البروتين CYPC١٩. لكن يجب توخي الحذر عند وصف أدوية بالتزامن مع الليتروزول عندما تكون حركيّاتها الدوائية معتمدة على نظائر الإنزيمات هذه وعندما يكون مؤشرها العلاجي ضيقاً.

الآثار الضارة

تبيّن من خلال كل الدراسات أن المرضى تحمّلوا جيداً الليتروزول بشكل عام كعلاج بالدرجة الأولى أو بالدرجة الثانية لحالات سرطان الثدي المتقدّم، أو كعلاج مساعد لسرطان الثدي في مراحله الأولى وايضا في علاج النساء اللواتي عولجن مسبقا بالتاموكسيفين المعتمد عادةً. رُصدت تأثيرات جانبية عند حوالي ثلث المرضى المعالجين بالليتروزول عند إصابتهم بسرطان نقيلي وعند تلقيهم علاجا مبدئيا مساعدا، وعند حوالي ٨٠ في المئة من المرضى الذين تلقوا علاجا مبدئيا مساعدا (عند المجموعتين اللتين تناولتا الليتروزول والتاموكسيفين لفترة علاج بلغ متوسطها ٦٠ شهرا)، وعند حوالي ٨٠ في المئة من المرضى المعالجين بعد تلقيهم المعالجة المساعدة بالتاموكسيفين المعتمدة عادة (عند المجموعتين اللتين تناولتا الليتروزول والدواء الغفل لفترة علاج بلغ متوسطها ٦٠ شهرا). بشكل عام، كانت التأثيرات الجانبية المرصودة خفيفة أو معتدلة بطبيعتها ومعظمها تأتي عن اقتفار المرضى لهرمون الإستروجين.

أما التأثيرات الجانبية المرصودة الأكثر تواترا في إطار الدراسات السريرية فكانت التعرّق الليلي، الألم في المفاصل، الغثيان والتعب. من الناحية الصيدلانية، تعتبر عدة تأثيرات جانبية كنتيجة طبيعية لنقص الإستروجين (مثلا التعرّق الليلي، التخلية (الصلع) والنزف المهبلي).

وقد تم الإبلاغ عن التأثيرات الجانبية التالية انطلاقاً من الدراسات السريرية على الليتروزول ومن تجربة المرضى المعالجين به بعد طرحه في الأسواق.

يأتي ترتيب التأثيرات الجانبية بحسب تواترها بحيث يرد التأثير الأكثر تواتراً أولاً وقد اتُبع التصنيف التالي المتفق عليه : شائع جداً (في ١٠ في المئة من الحالات أو أكثر من ذلك)؛ شائع (في ١ في المئة من الحالات وأكثر من ذلك إلى أقل من ١٠ في المئة من الحالات)؛ غير شائع (في ٠,١ في المئة وأكثر من ذلك إلى أقل من ١ في المئة من الحالات)؛ نادر (في ٠,٠١ في المئة وأكثر من ذلك إلى أقل من ٠,١ في المئة من الحالات)؛ ونادر جدا (في أقل من ٠,٠١ في المئة من الحالات)؛ غير معلوم (لا يمكن تقويمها انطلاقا من المعطيات المتوافرة).

- حالات العدوى والاحتشار : خمج المسالك البولية (غير شائع)
- أورام حميدة، خبيثة وغير محدّدة (بما فيها الكيسات والسلائل/المرجّلات) : ألم ناتج من الورم في حالات السرطان النقيلي وعند تلقي العلاج المبدئي المساعد فقط (غير شائع).
- إضطرابات الجهاز الدموي واللمفي : قلة الكريات البيضاء (غير شائع).
- إضطرابات الجهاز المناعي : وَذَمة وعائيّة وتفاعلات تأقيّة (غير معلوم).
- إضطرابات استقلابية وغذائية : الفهم (فقدان الشهية)؛ زيادة الشهية؛ ارتفاع مستويات الكولسترول في مصل الدم (شائع)؛ تودّم عام (غير شائع).
- إضطرابات نفسيّة وعقليّة : إكتئاب (شائع)؛ قلق ويشمل توتر الأعصاب وسرعة الانفعال (غير شائع).
- إضطرابات الجهاز العصبي : صُداع، دوخة (شائع)؛ نُعاس، أرق، خلل في الذاكرة، خلل في الإحساس ويشمل المذل ونقص الجس، خلل في حاسة الذوق، حاتدة وعائيّة ومَاعيّة (سَكتة) ومتلازمة النفق الرسغي (غير شائع).
- إضطرابات بصريّة : سد (إعتم عدسة العين)، يُهيِّج في العين، تشوّش الرؤية (غير شائع).
- إضطرابات قلبية : خفقان القلب، تسرّع دقات القلب (غير شائع).
- إضطرابات وعائية : إلتهاب الوريد الخثاري ويشمل التهاب الوريد الخثاري السطحي والعميق؛ فرط ضغط دم، حوادث إقفارية في القلب (غير شائع)؛ انصمامٌ رئويّ، خثار شرَيانيّ، اختشاء وعائي دمَاغي (نادر).
- إضطرابات تنفسيّة، صدريّة ومنصِفيّة : ضيق في التنفس، سَعَل (غير شائع).
- إضطرابات معِديّة معويّة : غثيان، تقيؤ، عُسر هضم، إمساك، إسهال (شائع)؛ ألم في البطن، إلتهاب الفمِ، جفاف الفم (غير شائع).
- إضطرابات كَبِديّة صَفراويّة : تزايد الإنزيمات الكبدية (غير شائع)؛ إلتهاب الكَبد (غير معلوم).
- إضطرابات في الجلد والنسيج تحت الجلد : تَغلّظ (صلع)، تعرّق متزايد، طفرة وتشمل حالات الطفرة الخُماميّة، اللِّقْمِيّة، الحُطاطِيّة، الصُفَيْة الشكل والحوصلية (شائع)؛ حكّة، جفاف البَشَرة، شَرَى (غير شائع)؛ تقشّر الأنسجة المتموّنة البشروية التسمّمي، خماص عديدة الأشكال (غير معلوم).
- إضطرابات عضلية هيكلية وفي الأنسجة الضامة : ألم في المفاصل (شائع جداً)؛ ألم عضَلي، ألم في العظم، ترقق العظم، كسور في العظم (شائع)؛ التهاب المفاصل (غير شائع)؛ إصْنع زِناديّة (غير معلوم).
- إضطرابات كلوية وبولية : زيادة تواتر التبَوّل (غير شائع).
- إضطرابات في الجهاز التناسلي والثديين : نزف مهبلي، نجيج مِهْبلي، جفاف مَهْبلي، ألم في الثدي (غير شائع).
- إضطرابات عامة وفي مكان تلقي العلاج : تعرّق ليلي (شائع جدا)؛ تعب ويشمل الوهن والتوغّلة، وذمات محيطية (شائع)؛ حُمّى، جفاف مُحاطي، الشعور بالعطش (غير شائع).
- نتائج الفحوصات : زيادة الوزن (شائع)؛ نقص الوزن (غير شائع).

المقادير العلاجية وطريقة الاستعمال

عند المرضى البالغين والمسنين

إن الجرعة الموصى بها من الفيمازول® هي ٢,٥ ملغ مرة في اليوم. عند تلقي معالجة مساعدة، يجب أن يستمر العلاج بالفيمازول® لمدة خمس سنوات أو لحين حصول انتكاسة، أيهما سبق. بعد تلقي المعالجة المساعدة المعتمدة عادة بالتاموكسيفين، يجب أن يستمر العلاج بالفيمازول® لمدة خمس سنوات أو لحين حصول انتكاسة، أيهما سبق. أما عند المرضى المصابين بسرطان نقيلي فيجب أن يستمر العلاج بالفيمازول® لحين التحقق من تقدّم حالة الورم بشكل واضح. يُنصح بإخضاع المريض لمراقبة منتظمة للتحقّق من تقدّم حالة الورم في خلال فترة العلاج التي تسبق العملية الجراحية. لا تدعو الحاجة إلى تكييف الجرعات عند المسنين.

عند الأولاد

لا يُنصح باستعمال هذا الدواء عند الأولاد.

عند المرضى المصابين بقصور كبدي و/أو كلوي

لا تدعو الحاجة إلى تكييف الجرعات عند المرضى المصابين بقصور كبدي خفيف إلى متوسط الحدة (من النمط A وB بحسب تصنيف Child-Pugh) أو المصابين بقصور كبدي (أي عندما تكون نسبة تَصْفِيَة الكرياتينين ١٠ ملل في الدقيقة الواحدة أو أكثر من ذلك).

الجرعة المُفرطة

لم تجرَ أي تجارب سريرية خاصة بحالات تناول جرعة مفرطة. في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، أظهر الليتروزول قدرة سمية خفيفة الحدة. أما في الدراسات السريرية على المتطوعين الأصحاء، فإن أكبر جرعة أكانت متناولة في جرعة واحدة أو مقسّمة على جرعات متعدّدة كانت ٣٠ ملغ و٥ ملغ على التوالي علما أن الجرعة الأخيرة هي الجرعة الأكبر التي تمت تجربتها عند المريضات المصابات بسرطان الثدي في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث. وقد لوحظ أن المريضات تحمّلن جيّدا هاتين الجرعتين. لا تتوافر أي براهين على الصعيد السريري تؤكد على أن جرعة محددة من الليتروزول تسبّب أعراضا مهدّدة للحياة.

لا تتوافر أي تريّاقات خاصة لمعالجة حالات تناول جرعة مفرطة من الليتروزول. من المستحسن عامة تأمين عناية داعمة، ومعالجة الأعراض، ومراقبةالعلامات الحيوية بشكل منتظم.

شروط حفظ الدواء

يجب حفظ الدواء في مكان لا تتعدّى الحرارة فيه ٣٠ درجة مئوية.

يجب حفظ الدواء في العبوة الأصلية بحالة سليمة.

تاريخ مراجعة هذه النشرة : آذار ٢٠١٤.

هذا دواء:

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، وإستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- إتبع وصفة الطبيب بدقة، وإرشادات الإستعمال، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- إن الطبيب والصيدلاني هما الخبيران في الأدوية، فوائدها ومخاطرها.
- لا تقطع فترة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر نفس الوصفة دون إستشارة طبيبك.
- إحفظ الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال.

مؤتمر وزراء الصحة العرب
واتحاد الصيادلة العرب

بنتا ش.م.ل.
ضبيه - لبنان