سيرومون®

سيروليموس

الأشكال والعبوات

سيرومون® أقراص مغلّفة بالفيلم: عبوة من 100 قرصا.

التركيب

يحتوي كل قرص من سيرومون® المغلّف بالفيلم على 1 ملغ من السيروليموس.

المواد غير الفعالة: نشا، لاكتوز، بوفيدون، طَلْق،إستيارات المَغنِيزيُوم، هيدروكسي بروبيل مثيل السيللوز ، ثاني أكسيد التيتانيوم، بولي إيثيلين غليكول.

الخواص الفارماكولوجية

خواص الديناميكا الدوائية

الفئة العلاجية: كابت للمناعة.

الرمز الكيميائي العلاجي التشريحي (ATC): L04AA10.

يثبط السيروليموس عملية تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية تحت تأثير معظم المنبّهات وذلك عن طريق صد عملية نقل الإشارات بين الخلايا المعتمدة على الكالسيوم وغير المعتمدة على الكالسيوم. أثبتت الدراسات أن هذه المفاعيل تحصل بواسطة آلية مختلفة عن تلك التي تظهر مع السيكلوسبورين، والتاكروليموس وغيرها من المواد الكابتة للمناعة. تشير الأدلة التجريبية إلى أن السيروليموس يرتبط بالبروتين العُصاري الخَلَوي المحدد FKPB-12 وأن المركب المؤلف من FKPB-12 والسيروليموس يثبط تنشيط الهدف الثديي للراپاميسين (mTOR) وهو كيناز يؤدي دوراً حاسماً في تقدّم الدورة الخلوية. يتأتى عن كبح الهدف الثديي للراپاميسين (mTOR) إعاقة عدة ممرات محدّدة تنتقل الإشارات عبرها. أما النتيجة النهائية فهي تثبيط عملية تنشيط الخلايا اللمفاوية ما من شأنه أن يؤدي إلى كبت المناعة.

عند الحيوانات، للسيروليموس تأثير مباشر على تنشيط الخلايا التائية والبائية ما من شأنه أن يلغي ردات الفعل المناعية كالتي تحصل عند رَفْض الطُّعْم الغيري.

خواص الحرائك الدوائية

الإمتصاص

بعد أن تناول 24 متطوعاً سليماً أقراص السيروليموس مع وجبة مرتفعة الدهن، سُجلت زيادة في نسبة التركيز القصوى (C_{max})، وفي مدة التركيز الأقصى (t_{max}) وفي المساحة تحت منحنى تركيز الدواء في الدم (AUC) وبلغت نسبة هذه الزيادة على التوالي 65%، 32% و23%. للحد من التقلبّات، يجب تناول أقراص السيروليموس بشكل منتظم إما في خلال وجبات الطعام أو خارج أوقات وجبات الطعام. يؤثر عصير الجريب فروت (كريفون) على عملية الإستقلاب التي تتم بواسطة إنزيم CYP3A4 ويجب بالتالي الامتناع عن شربه.

التوزيع

بلغ متوسط نسبة الدم على البلازما (± الإنحراف المعياري) للسيروليموس 36 ± 18 عند المرضى الذين تلقوا طعما كلويا غيريا وهم في حالة مستقرة وهذا دليل على أن السيروليموس يتوزّع إلى حد كبير على مختلف مكوّنات الدم. أما متوسط حجم التوزيع (Vss/F) للسيروليموس فهو 12 ± 8 ل/كلغ. يرتبط السيروليموس إلى حد كبير (حوالي 92%) ببروتينات البلازما البشرية لا سيما ألبومين مَصْل الدم (97%)، البروتين السكري الحمضي -ألفا1 والبروتينات الشحمية.

التحوّل الحيوي

يعتبر السيروليموس كالمادة الهدف لكل من البروتين CYP3A4 وألبروتين السكري P-gp. يُستقلب السيروليموس إلى حد كبير في جدار الأمعاء وفي الكبد كما يُنقل باتجاه معاكس من الخلايا المعوية البطانية إلى داخل تجويف الأمعاء. تزداد نسب تركيز السيروليموس تحت تأثير مثبطات البروتين CYP3A4 ومثبطات ألبروتين السكري P-gp. وتنخفض نسب تركيز السيروليموس تحت تأثير محفزات الإنزيم CYP3A4 ومحفزات ألبروتين السكري P-gp.

يُستقلب السيروليموس إلى حد كبير بفعل عمليات نَزْعُ الميثيل (O-demethylation) و/أو الهيدروكسلة (hydroxylation). يمكن تمييز سبعة مُستَقلبات أساسية في الدم الكلي ومن ضمنها الهيدروكسي، الديميتيل، الهيدروكسيديميتيل. كما يمكن رصد بعض هذه المُستَقلبات في عيّنات من البلازما، والبراز والبول.يعتبر السيروليموس أهم مكوّن في الدم البشري الكلي وهو يساهم في نشاط كبت المناعة بنسبة تفوق الـ90%.

الإطراح

قدر متوسط (± الإنحراف المعياري) فترة عمر النصف للسيروليموس (أي الفترة التي ينخفض فيها تركيز الدواء إلى النصف) بحوالي 62 ± 16 في مرحلة الإفراغ الأخيرة عند المرضى الذين خضعوا لعملية زرع الكلى وهم في حالة مستقرة وذلك بعد أن تناولوا عدة جرعات.

دواعي الاستعمال

يوصف سيرومون® كعلاج وقائي لمشكلة رفض الأعضاء عند المرضى البالغين المعرضين لخطر الإصابة بردة فعل مناعية خفيفة أو متوسطة الحدة بعد خضوعهم لعملية زرع الكلى. يُنصح بتناول سيرومون® في البداية بالتزامن مع مستحلب السيكلوسبورين الميكروني والستِيرويدات القِشْرِيّة لمدة 2 إلى 3 أشهر. يمكن الاستمرار في تناول السيرومون® كعلاج صائن بالتزامن مع السِتيرويدات القِشْرِيّة وذلك شرط أن يتم توقيف العلاج بمستحلب السيكلوسبورين الميكروني تدريجياً.

موانع الاستعمال

- فرط التحسّس للمادة الفعّالة أو لأي من المواد غير الفعالة.

الإحتياطات

نظراً إلى عدم توافر الدراسات المناسبة حول مفعول السيروليموس عند المرضى الذين يواجهون خطر التعرّض لردة فعل مناعية حادة، يحظر استخدامه عند هذه الفئة من المرضى.

أما عند المرضى الذين يعانون من تأخر عمل الكلية المزروعة فمن الممكن أن يؤخر السيروليموس استعادة الكلية لوظيفتها.

- تفاعلات فرط الحساسية: لوحظ رابط بين تناول السيروليموس وظهور تفاعلات فرط الحساسية التي تشمل التفاعلات التَأَقِيّة وشبه التَأَقِيّة؛ الوَذَمات الوِعائِيّة؛ الْتِهاب الجِلْد التَّقَشُّري والإلْتِهاب الوِعائِي بفَرْطِ التَّحسُّس.

- مواد كابتة للمناعة: صُرف السيروليموس بالتزامن مع المواد التالية في إطار الدراسات السريرية: تاكروليموس، سيكلوسبورين، أزاثيوبرين، ميكوفينوليت موفيتيل، الستِيرويدات القِشْرِيّة والأجسام المضادة السامة للخلايا. لم تُكرّس دراسات معمّقة حول تناول السيروليموس بالتزامن مع غيره من المواد الكابتة للمناعة.

يجب مراقبة الوظيفة الكلوية عند وصف السيروليموس بالتزامن مع السيكلوسبورين. يجب العمل على تكييف برنامج العلاج الكابت للمناعة بشكل مناسب عند المرضى الذين يسجلون مستويات مرتفعة من الكرياتينين في الدم. يجب توخي الحذر عند وصف السيروليموس بالتزامن مع مواد أخرى ذات مفعول مؤذ معلوم على الوظيفة الكلوية.

تبيّن أن المرضى الذين عولجوا بالسيكلوسبورين والسيروليموس لأكثر من 3 أشهر سجلوا مستويات كرياتينين أكثر ارتفاعاً في الدم ومعدلات أكثر انخفاضاً لسُرْعَة التَّرْشيح الكُبَيبِيّ مقارنة مع المرضى الذين عولجوا بالسيكلوسبورين ودواء الغفل أو الازاثيوبرين في إطار دراسات مقارنة مضبوطة بالشواهد. أما عند المرضى الذين سُحبَ السيكلوسبورين بشكل ناجح من برنامج علاجهم فسُجلت مستويات أكثر انخفاضاً للكرياتينين في الدم ونسب أكثر ارتفاعاً لسُرْعَة التَّرْشيح الكُبَيبِيّ كما تدنت عندهم نسبة وقوع الأورام الخبيثة مقارنة مع المرضى الذين تابعوا العلاج بالسيكلوسبورين. لا يُنصح بوصف السيكلوسبورين بالتزامن مع السيروليموس في إطار علاج صائن.

على ضوء المعلومات المستقاة من دراسات سريرية لاحقة، يحظر استخدام السيروليموس والميكوفينوليت موفيتيل والستِيرويدات القِشْرِيّة مع الجسم المضاد الموجه ضد مستقبل الإنْتَرلوكين (RAb2IL) المستعمل كعامل محرّض عند المرضى الذين يخضعون لعملية زرع كلى لأول مرة.

يُنصح بإجراء فحص كمي دوري لإفرازات البروتينات في البول. في دراسة تقييمية حول تحويل العلاج من مثبطات الكالسينيورين إلى السيروليموس عند المرضى الذين خضعوا لعملية زرع كلى في إطار علاج صائن، لوحظت بشكل عام زيادة إفرازات البروتينات في البول. بعد مرور 6 إلى 24 شهراً على اعتماد السيروليموس. تم التبليغ في إطار الدراسة عن إصابة 2% من المرضى بالكُلاء (مُتَلازِمَة كُلائِيّة). لم تؤكد سلامة وفعالية تحويل العلاج من مثبطات الكالسينيورين إلى السيروليموس عند المرضى الذين خضعوا لعملية زرع كلى في إطار علاج صائن. أما استخدام السيروليموس مع مثبطات الكالسينيورين فهو قد يضاعف خطر الإصابة باضطرابات تفتعلها مثبطات الكالسينيورين كمُتَلازِمَة انْحِلال الدَّم - اليوريمية، الفُرْفُرِيّة القَليلَة الصُّفيحات الخُثارِيّة واعتِلال الأَوعِيَة الدَّقيقة الخُثارِيّ.

الستاتينات (مُثبِطات مُختَزِلة هيدروكسي - ميثيل غلوتاريل تَميم الإنزيم أ): في إطار الدراسات السريرية، تبينّ أن المرضى تحملوا جيداً السيروليموس مع الستاتينات و/أو الفيبرات. في إطار العلاج بالسيروليموس مع السيكلوسبورين أ أو من دونه، يجب مراقبة المرضى لرصد أي ارتفاع في نسبة الشحميات كما يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون علاجاً بالستاتينات (مُثبِطات مُختَزِلة HMG-CoA) و/أو الفيبرات لرصد أي إصابة محتملة بانْحِلال الرُبَيْدات أو بأي تأثيرات جانبية أخرى.

نظائر إنزيمات سايتوكروم ب450: يحظر تناول السيروليموس مع مثبطات قوية لإنزيم CYP3A4 (مثل الكيتوكونازول، الفوريكونازول، الإيتراكونازول، التيليثروميسين أو الكلاريثروميسين) أو بالتزامن مع محفزات CYP3A4 (مثل الريفامبين أو الريفابوتين).

مثبطات الإنْزيم المُحَوّل للأَنْجيوتَنْسين: تأتى عن تناول السيروليموس بالتزامن مع مثبطات الإنْزيم المُحَوّل للأَنْجيوتَنْسين ظهور تفاعلات على غرار الوذمات الوِعائِيّة العَصَبِيّة.

- التلقيح: يمكن أن تؤثر المواد الكابتة للمناعة على قدرة الاستجابة على التلقيح. في خلال العلاج بكوابت المناعة، بما فيها السيروليموس، يمكن أن يكون التلقيح أقل فعالية. يجب الامتناع عن استخدام اللقاحات الحيّة عند الخضوع لعلاج بالسيروليموس.

- الأورام الخبيثة: يمكن أن يتأتى عن كبت المناعة زيادة الاستعداد للإصابة بالعدوى وإحتمال ظهور ورم لِمْفي وغيرها من الأورام الخبيثة لا سيما في الجلد.

كما هي الحال عادة مع المرضى المعرضين لتزايد خطر الإصابة بسرطان الجلد، يجب تخفيف وطأة التعرض لأشعة الشمس وللأشعة فوق البنفسجية بارتداء ثياب واقية واستعمال المستحضرات الحاجبة للأشعة الشمسية ذات مؤشر حماية مرتفع.

- حالات العدوى: يمكن أن يتأتى عن كبت الجهاز المناعي بشكل مفرط زيادة الاستعداد للإصابة بالعدوى،بما فيها حالات العَدْوَى الانْتِهازِيّة (أكانت من أصل بكتيري، فطري، فيروسي وناجمة عن الأوالي/البروتوزوا)، وحالات العدوى المميتة وإنْتان الدم.

ومن ضمن حالات العدوى هذه نذكر اعْتِلاَل الكُلْيَة المتصل بفيروس ب.ك. (BK) واعْتِلال بَيضاءِ الدِّماغ المتعدد البَؤَرِ المُتَرَقِّي المتصل بفيروس جي سي (JC). غالباً ما تكون حالات العدوى هذه متأتية عن ارتفاع عبء كابتات المناعة الإجمالي ما قد يؤدي إلى حالات حادة أو مميتة على الأطباء أخذها بعين الاعتبار عند وضع تشخيصهم التفريقي الخاص بالمرضى المكبوتي المناعة الذين يعانون من تدهور في الوظائف الكلوية أو من أعراض تطال جهازهم العصبي.

تم التبليغ عن حالات التهاب رئوي بالمتكيسة الجؤجؤية عند المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً وقائياً مضاداً للجراثيم. يجب إذاً وصف علاج وقائي مضاد للجراثيم. في أول 12 شهراً بعد إجراء عملية الزرع لتلافي الإصابة بالالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجؤجؤية.

كما يُنصح بوصف علاج وقائي لحالات العدوى بالفيروس المضخم للخلايا لمدة 3 أشهر خاصة عند المرضى المعرضين لخطر الإصابة بهذا النوع من العدوى.

في حالات القصور الكبدي: يُنصح أن تراقب عن كثب نسب تركيز السيروليموس الدنيا في الدم الكلي عند المرضى المصابين بقصور كبدي. أما عند المرضى المصابين بقصور كبدي حاد فيُنصح بتخفيض جرعة العلاج الصائن إلى النصف نظراً إلى انخفاض التصريف. بما أن فترة عمر النصف ممدّدة عند هؤلاء المرضى، يجب مراقبة نسب تركيز الدواء بعد تناول جرعة تحميل أو عند إدخال تعديلات على الجرعة لمدة أطول إلى أن تستقر نسب تركيز الدواء.

- المرضى الذين خضعوا لعملية زرع الرئة والكبد: يحظر وصف السيروليموس للمرضى الذين خضعوا لعملية زرع الرئة أو الكبد بسبب عدم إثبات سلامة هذا الدواء وفعاليته.

- المفاعيل على الجسم كله: تم التبليغ عن حالات تعثر أو تأخر في عملية التئام الجروح، ومنها القِيلَة اللِمْفِيّة وتَفَزُّر الجُرْح، عند المرضى الذين يخضعون لعلاج بالسيروليموس. بحسب المعطيات المتوافرة في المقالات الطبية، إن المرضى الذين يتعدى مؤشر كتلة الجسم لديهم حد 30 كلغ/المتر المربع يتعرضون بشكل متزايد لخطر التئام جروحهم بطريقة غير طبيعية.

تم الإبلاغ أيضاً عن حالات تكدس السوائل عند المرضى الذين يخضعون لعلاج بالسيروليموس،ومنها الوذمات المحورية، الوذمات اللِمفية، وحالات الانصباب الجنبي والانصباب التأموري (ومن ضمنها حالات انصباب ملحوظة على صعيد ديناميكية الدورة الدموية عند الأولاد والبالغين).

لوحظ رابط بين تناول السيروليموس عند المرضى الذي خضعوا لعملية زرع الكلى وزيادة مستويات الكولسترول وثلاثي الغليسيريد في مصل الدم وقد تستدعي هذه الزيادة علاجاً. يجب متابعة المرضى الذين يتناولون السيروليموس لرصد أي فرط لشحوم الدم بواسطة فحوص مخبرية وفي حال رصده يجب مباشرة التدابير العلاجية كالحِمية الغذائية، والتمارين الرياضية والأدوية المخفضة للشحوم. أما نسبة المنفعة المرجوة إلى المخاطر المتوقع حدوثها فيجب أخذها بعين الاعتبار عند المرضى الذين أثبتت إصابتهم بفرط شحوم الدم وذلك قبل مباشرة أي علاج كابت للمناعة بما فيه السيروليموس.

يجب أيضا إعادة تقييم نسبة المنفعة المرجوة إلى المخاطر المتوقع حدوثها في ما يتعلق بمتابعة العلاج بالسيروليموس عند المرضى المصابين بفرط شحوم الدم الحاد والعصي على المعالجة.

- لاكتوز: يحظر تناول هذا الدواء على المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة كعدم تحمل الغالاكتوز، أو عوز اللاكتاز لاب أو سوء امتصاص الغلوكوز والغالاكتوز.

[illegible]

لم تُجر أي دراسات حول تأثيرات الدواء على القدرة على قيادة المركبات وتشغيل الآلات.

الحمل والرضاعة

يجب استخدام موانع حمل ناجعة طوال فترة العلاج بالسيروليموس وبعد 12 أسبوعاً على توقيف العلاج.

لا تتوافر معطيات مناسبة حول استخدام السيروليموس عند النساء الحوامل. غير أن الدراسات عند الحيوانات قد أظهرت انتقال السمية التناسلي. أما الخطر المحتمل عند البشر فهو غير معروف.

يحظر استخدام السيروليموس في خلال فترة الحمل إلا إذا دعت الحاجة لذلك. يجب استخدام موانع حمل ناجعة طوال فترة العلاج بالسيروليموس وبعد 12 أسبوعاً على توقيف العلاج.

بعد تناول السيروليموس المشع، تفرز الإشعاعات في حليب الجرذان الراضعة. لا تتوافر معطيات حول إفراز السيروليموس في الحليب البشري. نظراً إلى احتمال ظهور تأثيرات جانبية عند الرضع بسبب السيروليموس، يجب توقيف الرضاعة في خلال فترة العلاج.

لوحظت اختلالات نُطفية (مَنوَية) عند بعض المرضى الذين عولجوا بالسيروليموس. لكن هذه التأثيرات تختفي فور توقيف العلاج بالسيروليموس في أغلبية الحالات.

التفاعلات الدوائية

يُستقلب السيروليموس إلى حد كبير بواسطة نظير إنزيم CYP3A4 في الجدار المعوي والكبد. يعتبر السيروليموس أيضاً المادة الهدف للبروتين السكري - ب (P-gp) الموجود في المعى الدقيق. نتيجة لذلك، قد تتأثر عملية امتصاص السيروليموس وما يليها من إفراغ بالمواد التي تؤثر على هذه البروتينات. أما مثبطات إنزيم CYP3A4 (مثل الكيتوكونازول، الفوريكونازول، الإيتراكونازول، التيليثروميسين أو الكلاريثروميسين) فهي تبطئ عملية استقلاب السيروليموس وتزيد مستويات السيروليموس. أما محفزات إنزيم CYP3A4 (مثل الريفامبين أو الريفابوتين)فهي تسرّع عملية استقلاب السيروليموس وتخفض مستويات السيروليموس. يحظر تناول السيروليموس بالتزامن مع مثبطات قوية لإنزيم CYP3A4 أو بالتزامن مع محفزات إنزيم CYP3A4.

- ريفامبيسين (محفز إنزيم CYP3A4): إن الريفامبيسين هو محفز قوي لإنزيم CYP3A4 وللبروتين السكري - ب (P-gp) وبالتالي يحظر تناول أقراص السيروليموس بالتزامن مع الريفامبيسين. عند المرضى الذين تستدعي حالتهم وصف الريفامبيسين يجب وصف أدوية بديلة تتميّز بقدرة أقل على تحفيز الإنزيمات.

- كيتوكونازول (مثبط بروتين CYP3A4) إن الكيتوكونازول هو مثبط قوي لإنزيم CYP3A4 وللبروتين السكري - ب (P-gp) وبالتالي يحظر تناول أقراص السيروليموس بالتزامن مع الكيتوكونازول.

- فوريكونازول (مثبط بروتين CYP3A4) تبيّن أن تناول السيروليموس بالتزامن مع جرعات متعددة من الفوريكونازول عن طريق الفم (400 ملغ كل 12 ساعة ليوم واحد ومن ثم 100 ملغ كل 12 ساعة لمدة 8 أيام) عند الأصحاء أدى إلى مضاعفة نسبة تركيز السيروليموس القصوى (C_{max}) والمساحة تحت منحنى تركيز (AUC) بمعدل 7 مرات و11 مرة على التوالي. يُحظر تناول السيروليموس بالتزامن مع الفوريكونازول.

- ديلتيازيم (مثبط بروتين CYP3A4) يعتبر الديلتيازيم كالمادة الهدف وكمثبط لكل من الإنزيم CYP3A4 وألبروتين السكري P-gp. عند تناول الديلتيازيم، يجب مراقبة مستويات السيروليموس في الدم وعندها من المحتمل الإقدام على تعديل الجرعة.

- فيراباميل (مثبط إنزيم CYP3A4) يعتبر الفيراباميل كالمادة الهدف وكمثبط لكل من البروتين CYP3A4 وألبروتين السكري P-gp. يجب مراقبة مستويات السيروليموس وعندها يجب الإقدام على تخفيض جرعات الدوائين.

- إيريثروميسين (مثبط بروتين CYP3A4) يعتبر الإيريثروميسين كالمادة الهدف وكمثبط لكل من البروتين CYP3A4 وألبروتين السكري P-gp. يجب مراقبة مستويات السيروليموس وعندها يجب الإقدام على تخفيض جرعات الدوائين.

سيكلوسبورين (المادة الهدف لبروتين CYP3A4) سُجلت زيادة ملحوظة في سرعة امتصاص السيروليموس وحجمه بفضل السيكلوسبورين أ. نتج من تناول السيروليموس (5 ملغ) بالتزامن مع السيكلوسبورين أ.وبعده بساعتين (5 ملغ) و4 ساعات (10 ملغ) زيادة في المساحة تحت منحنى تركيز (AUC) السيروليموس بحوالي 183%، 141% و80% على التوالي. إنعكس مفعول السيكلوسبورين أ. أيضاً بالزيادات التي سُجلت في نسبة تركيز السيروليموس القصوى (C_{max}) ومدة تركيزه الأقصى (t_{max}). عندما أعطي السيروليموس ساعتين قبل تناول السيكلوسبورين أ، لم يُسجل أي تعديل في نسبة تركيز السيروليموس القصوى (C_{max}) ومدة تركيزه الأقصى (t_{max}). لم تؤثر جرعة واحدة من السيروليموس على حركيات مادة السيكلوسبورين (مستحلب ميكروني) عند المتطوعين الأصحاء إما عند تناولهما بشكل متزامن أو بعد مرور أربع ساعات. يُنصح بتناول السيروليموس بعد مرور أربع ساعات على تناول السيكلوسبورين (مستحلب ميكروني).

- حبوب منع الحمل: بالرغم من أن نتائج الدراسة حول التفاعلات الناتجة من تناول جرعة واحدة مع حبوب منع الحمل تظهر غياب أي تفاعل على مستوى حركيات الدواء غير أن هذه النتائج غير قادرة على استبعاد إمكانية حصول تغيّرات في حركيات الدواء من شأنها أن تؤثر على فعالية حبوب منع الحمل عند الخضوع لعلاج طويل الأمد بالسيروليموس.

- تفاعلات أخرى ممكنة: يمكن أن يبطأ إستقلاب السير اليموس وأن تزداد مستوياته في الدم تحت تأثير مثبطات متوسطة وضعيفة لإنزيم CYP3A4 (مثلاً محصّرات قنوات الكالسيوم، النيكارديبين، الأدوية المضادة للفطريات، الكلوتريمازول، الفلوكونازول، المضادات الحيوية، الترولياندوميسين وغيرها من المواد كالبروموكريبتين، السيميتيدين، الدانازول ومثبطات البروتياز).

من المحتمل أن يتسارع إستقلاب السيراليموس وأن تنخفض مستوياته في الدم تحت تأثير محفزات إنزيم CYP3A4 (مثلاً حشيشة سان جون (حشيشة القلب) ومضادات الاختلاج كالكاربامازيبين، الفينولباربيتال والفينيتوين).

مع أن السيروليموس يثبط نظائر إنزيم الكبد البشري P450 أي CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6 وCYP3A4/5 في التجارب في المختبر، غير أنه من المستبعد أن تثبط المادة الفعالة نشاط نظائر الإنزيمات هذه في النسيج الحي لأن نسب تركيز السيروليموس الضرورية لافتعال عملية التثبيط أعلى بكثير من تلك التي رُصدت عند المرضى الذين تلقوا جرعات علاجية من السيروليموس. يمكن أن تبطئ مثبطات البروتين السكري-ب (P-gp) تدفق السيروليموس من الخلايا المعوية وأن تزيد مستويات السيروليموس.

يؤثر عصير الجريب فروت (كريفون) على عملية الاستقلاب التي تتم بواسطة إنزيم CYP3A4 ويجب بالتالي الامتناع عن شربه.

يمكن رصد تفاعلات على مستوى حركيات الدواء مع المحرضات الحركية المعدية المعوية كالسيزابريد والميتوكلوبراميد.

لم تُرصد أي تفاعلات ملحوظة على مستوى حركيات الدواء بين السيروليموس وأي من المواد التالية: أسيكلوفير، أتورفاستاتين، ديجوكسين، غليبنكلاميد، ميثيلبريدنيسولون، نيفيديبين، بريدنيسولون وتريميثوبريم/سلفاميتوكزازول.

الآثار الضائرة

إن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً (أي التي تظهر عند أكثر من 10% من المرضى) هي التالية: قِلّة الصُفيحات، فقر الدم، الحُمّى، فرط ضغط الدم، نَقْص بوتاسيوم الدّم، نَقْص فُسْفات الدّم، خمج المسالك البولية، فَرْط كولستيرول الدّم، فرط سكر الدم، فَرْط ثلاثِيّ غليسيريدِ الدّم، آلام في البطن، قِيلَة لِمْفِيّة، وذمة محيطية، ألم في المفاصل، عُدّ (حَبُّ الشّباب)، إسهال،ألم، إمساك، غثيان، صداع، ارتفاع مستوى الكرياتينين في الدم وارتفاع مستوى إنزيم نازع هيدروجين اللّاكتات (LDH).

يمكن أن ترتفع نسبة وقوع أي من هذه التأثيرات الجانبية كلما ارتفعت نسبة تركيز السيروليموس الدنيا في الدم. يأتي تصنيف التأثيرات الجانبية الخاصة بكل جهاز في الجسم بحسب تواترها (أي عدد المرضى الذين يُتوقع تعرضهم لها) وذلك باعتماد الفئات التالية: شائع جداً (في 1 على 10 حالة أو أكثر من ذلك)؛ شائع (في 1 على 100 حالة وأكثر من ذلك إلى أقل من 1 على 10 حالة)؛ غير شائع (في 1 على 1000 حالة وأكثر من ذلك إلى أقل من 1 على 100 حالة)؛ نادر (في 1 على 10,000 حالة وأكثر من ذلك إلى أقل من 1 على 1000 حالة)؛ غير معلوم (لا يمكن تقييمها انطلاقاً من المعطيات المتوافرة).

أدرجت التأثيرات الجانبية داخل كل مجموعة من أكثرها حدة إلى أقلها حدة. كان معظم المرضى يتبعون علاجاً كابتاً للمناعة يتضمن السيروليموس بالتزامن مع غيره من الأدوية الكابتة للمناعة.

- حالات العدوى والاحتشار: خمج المسالك البولية (شائع جداً)؛ إنْتان الدم، إلتهاب رئوي، الْتِهاب الحُوَيضَة والكُلْيَة، هِرْبِس بَسيط، حالات عدوى فطرية، فيروسية وبكتيرية (كعداوى المتأتية عن العصيات الفطرية التي تشمل داء السل، فيروس إيبشتاين - بار ، الفيروس المضخم للخلايا والهربس العصبي.(الحزام الناري)) (شائع)؛ المِطَثيّة العسيرة، الْتِهاب مِعَوِيٌّ قولونِيّ (غير معلوم).

- أورام حميدة، خبيثة وغير محددة (بما فيها الكيسات والسَلائِل/المرجّلات): سرطان الجلد (شائع)؛ ورم لِمْفي إضطراب تَكاثُرِيٌّ لِمْفِيّ بعد عملية الزرع (غير شائع).

إضطرابات الجهاز الدموي واللمفي: قِلّة الصُفيحات، فقر الدم (شائع جداً)؛ الفُرْفُرِيّة القَليلَة الصُّفيحات الخُثارِيّة/مُتَلازِمَة انْحِلالِ الدَّم - يوريمية، قِلّة الكريّات البيضاء، قِلّة العَدِلات (شائع)؛ قِلّة الكُرَيّات الشّاملة (غير شائع).

- إضطرابات الجهاز المناعي: تفاعلات فرط الحساسية التي تشمل التفاعلات التَأَقِيّة وشبه التَأَقِيّة؛ الوَذَمات الوِعائِيّة؛ الْتِهاب الجِلْد التَّقَشُّريّ والالْتِهاب الوِعائِيّ بفَرْطِ التَّحسُّس (نادرة).

- إضطرابات استقلابية وغذائية: نَقْص بوتاسيوم الدّم، نَقْص فُسْفات الدّم، فَرْط كولستيرول الدّم، فرط سكر الدم، فَرْط ثُلاثِيي غليسيريدِ الدّم (شائع جداً)؛ داء السكري (شائع).

- إضطرابات الجهاز العصبي: صداع (شائع جداً)

- إضطرابات قلبية: تسرّع دقات القلب (شائع)؛ إنصباب تأموري (ومن ضمنها حالات إنصباب ملحوظة على صعيد ديناميكية الدورة الدموية عند الأولاد والبالغين).(غير شائع).

- إضطرابات وعائية: قِيلَة لِمْفِيّة، فرط ضغط الدم (شائع جداً)؛ تجلّط الأوردة العميقة (شائع)؛ انصِمامٌ رِئَوِيّ (غير شائع)؛ وذمة لِمفية (نادر).

- إضطرابات تنفسيّة، صَدريّة ومَنْصِفِيّة: الْتِهَاب رِئَوي، إنصباب جنبي، رُعاف (نَزْف أَنْفِيّ) (شائع)؛ نَزيف صدري (غير شائع)؛ داء بروتينيّ في الأَسْناخِ الرِئَوِيّة (نادر).

- إضطرابات مَعِدِيّة مِعَوِيّة: آلام في البطن، إسهال، إمساك، غثيان (شائع جداً)؛ إلتِهاب الفم، موه البطن (شائع)؛ إلتهاب البنكرياس (غير شائع).

- إضطرابات كَبِدِيّة صَفْراوِيّة: نتائج غير عادية لفحوصات الوظيفة الكبدية (شائع)؛ قصور كبدي (غير معلوم).

- إضطرابات في الجلد والنسيج تحت الجلد: عُدّ (حَبُّ الشّباب) (شائع جداً)؛ طفرة (شائع).

- إضطرابات عضلية هيكلية وفي الأنسجة الضامة: ألم في المفاصل (شائع جداً)؛نَخَر عَظمِيّ (شائع).

- إضطرابات كلوية وبولية: بيلة بروتينية (شائع)؛ مُتَلازِمَة كُلائِيّة (غير شائع)؛تصلّب الكُبَيبات القِطَعِيّ البُؤْرِيّ (غير معلوم).

- إضطرابات عامة وفي مكان تلقي العلاج: وذمة محيطية، حمّى، ألم (شائع جداً)؛ تعثر عملية التئام الجرح، وذمة (شائع).

- نتائج الفحوصات: إرتفاع مستوى إنزيم نازع هيدروجين اللّاكتات (LDH)، إرتفاع مستوى الكرياتينين في الدم (شائع جداً)؛ زيادة في إفرازات ناقِلَة أَمينِ الأَسْبارتات، زيادة في إفرازات ناقِلة أمين الألانين (شائع).

- يفاقم كبت المناعة القابلية للإصابة بورم لِمفي أو بغيره من الأورام الخبيثة لا سيما في الجلد.

- رُصدت عند المرضى المعالجين بأدوية كبت المناعة ومن ضمنها السيروليموس حالات إصابة باعْتِلاَل الكُلْيَة المتصل بفيروس ب.ك. (BK) وباعْتِلالُ بَيضاءِ الدِّماغ المتعدد البَؤَرِ المُتَرَقِّي المتصل بفيروس جي سي (JC).

- تم التبليغ عن حالات تسمّم الكبد. يمكن أن يتفاقم الخطر مع زيادة نسبة تركيز السيروليموس الدنيا في الدم. رُصدت حالات نادرة من النَخَر الكَبِدِي مع ارتفاع نسب تركيز السيروليموس الدنيا في الدم.

- أمراض رئوية خلالية (وهي تشمل الالْتِهَاب الرئَوي وفي حالات نادرة الْتِهابُ القُصَيبات الكاسح المرفقة بالتهاب رئوي في طور التنظيم (BOOP) والتليّف الرئَوي)، وكان بعضها مميتاً من دون مسبّبات خمجية معروفة عند المرضى الذين تلقوا علاجاً كابتاً للمناعة يتضمن السيروليموس. في بعض الحالات تشفى الأمراض الرئوية الخلالية فور توقيف العلاج بالسيروليموس أو عند تخفيض الجرعة. يمكن أن يتفاقم الخطر مع إزدياد نسبة تركيز السيروليموس الدنيا في الدم.

- تم الإبلاغ عن تعثر عملية التئام الجرح بعد عملية الزرع بما فيها تَفَزُّر لِفافِيّ، فتق بضعي وتمزّق تَفاغُري (مثلاً جروح، في الأوعية، في المسالك الهوائية، في الحالب، في الجهازُ الصَفْراوِيّ).

- لوحظ إختلال في خصائص النِطاف عند بعض المرضى الذين عولجوا بالسيروليموس. لكن هذه التأثيرات سرعان ما تختفي فور توقيف العلاج بالسيروليموس في أغلبية الحالات.

- أما عند المرضى الذين يعانون من تأخر عمل الكلية المزروعة فمن الممكن أن يؤخر السيروليموس إستعادة الكلية لوظيفتها.

- أما استخدام السيروليموس بالتزامن مع مثبطات الكالسينيورين فهو قد يفاقم خطر الإصابة باضطرابات تسبّبها مثبطات الكالسينيورين كمُتَلازِمَة انْحِلاَل الدَّم - اليوريمية، الفُرْفُرِيّة القَليلَة الصُّفيحات الخُثارِيّة واعْتِلال الأَوعِيَة الدَّقيقة الخُثارِيّ.

- تم الإبلاغ عن ظهور حالات إصابة بتصلّب الكُبَيبات القِطَعِيّ البُؤْرِيّ.

- تم الإبلاغ أيضاً عن حالات تكدّس السوائل عند المرضى الذين يخضعون لعلاج بالسيروليموس.بما فيها الوذمات المحيطية، الوذمات اللمفية، وحالات الانصباب الجنبي والانصباب التأموري (ومن ضمنها حالات إنصباب ملحوظة على صعيد ديناميكية الدورة الدموية عند الأولاد والبالغين).

- عند الأولاد والمراهقين: لم تجر دراسات سريرية مضبوطة بالشواهد على الأولاد والمراهقين ما دون 18 من العمر مع مقادير علاجية مماثلة لتلك التي توصف للبالغين الخاضعين لعلاج بالسيروليموس. يحظر استخدام السيروليموس عند الأولاد والمراهقين نظراً إلى عدم توافر الخبرة الكافية.

المقادير العلاجية وطريقة الاستعمال

على متخصص مؤهل في مجال عمليات الزرع مباشرة العلاج ومتابعة الإشراف عليه.

- العلاج الأولي (على مدى شهرين إلى ثلاثة أشهر بعد عملية الزرع): إن الجرعة العادية من سيرومون® هي 6 ملغ كجرعة تحميل واحدة يتم تناولها عن طريق الفم في أقرب وقت ممكن بعد عملية الزرع وتتبعها جرعة 2 ملغ مرة يومياً لحين توافر نتائج فحص نسب تركيز الدواء. عندها يجب تكييف جرعة سيرومون® بحسب حاجات كل مريض على حدة لتتراوح نسبة تركيزها الدنيا في الدم من 4 إلى 12 نانُوغرام في الملل الواحد (بحسب المعايرة الكروماتوغرافية).

يجب تدعيم العلاج بالسيرومون® بجرعات تُخفض تدريجياً من الستيرويدات ومستحلب السيكلوسبورين الميكروني. تتراوح نسب التركيز الدنيا المقترحة للسيكلوسبورين في أول شهرين أو ثلاثة أشهر بعد عملية الزرع من 150 إلى 400 نانُوغرام في الملل الواحد (بحسب المعايرة الأُحاديّة النَّسيلة أو أي تقنية معادلة).

للحد من التقلبّات، يجب تناول سيرومون® في الموعد نفسه بالنسبة إلى السيكلوسبورين أي بعد مرور أربع ساعات على تناول جرعة السيكلوسبورين وبشكل منتظم في خلال وجبات الطعام أو خارج أوقات وجبات الطعام.

- العلاج الصائن: يجب الإقلاع تدريجياً عن تناول السيكلوسبورين في خلال 4 إلى 8 أسابيع وبعدها يجب تكييف جرعة سيرومون® حتى تتراوح نسبة تركيزه الدنيا في الدم الكلي من 12 إلى 20 نانُوغْرام في الملل الواحد. يجب تناول سيرومون® بالتزامن مع السِتيرويدات القِشْرِيّة. عند المرضى الذين لم تنجح معهم عملية توقيف العلاج بالسيكلوسبورين أو لا يمكن السعي لتجربتها، يجب عدم متابعة العلاج القائم على مزيج من السيكلوسبورين وسيرومون® لأكثر من ثلاثة أشهر بعد عملية الزرع. عند هؤلاء المرضى، وفي حال كانت حالتهم السريرية مناسبة، يجب توقيف العلاج بالسيرومون® واعتماد علاج بديل لكبت المناعة.

فحص نسب تركيز الدواء وتكييف المقادير العلاجية: يجب فحص نسب تركيز سيرومون® في الدم الكلي بدقة عند الفئات التالية من المرضى:

- عند المرضى المصابين بقصور كبدي.

- عند وصف محفزات أو مثبطات لإنزيم CYP3A4 في الوقت نفسه أو بعد توقيفها و/أو عند تخفيض جرعة السيكلوسبورين بشكل ملحوظ أو توقيفها لأن هؤلاء المرضى سيكونون على الأرجح بحاجة إلى جرعات متكيّفة مع حاجاتهم الخاصة.

لا ترتكز عملية تكييف مقادير سيرومون® العلاجية فقط على نتائج فحص نسب تركيز الدواء. يجب التنبه أيضاً إلى الدلائل والأعراض السريرية، إلى نتائج فحص خزعات الأنسجة وإلى نتائج الفحوصات المخبرية.

تراوحت نسب تركيز سيرومون® الدنيا في الدم الكلي عند معظم المرضى الذين تناولوا 2 ملغ من سيرومون® بعد جرعة السيكلوسبورين بأربع ساعات من 4 إلى 12 نانُوغْرام في الملل الواحد أي ضمن الهامش المستهدف (علماً أن هذه قيم هي نتيجة المعايرة الكروماتوغرافية). يتطلّب العلاج الناجع فحص نسب تركيز الدواء عند جميع المرضى.

في الأوضاع المثالية، لا بد من أن تعتمد عملية تكييف جرعة سيرومون® على أكثر من نسبة تركيز دنيا واحدة تُقاس بعد مرور أكثر من 5 أيام على تغيير سابق للجرعة.

بعد توقيف العلاج بالسيكلوسبورين، ينصح ببلوغ نسب تركيز دنيا ضمن هامش يتراوح من 12 إلى 20 نانُوغْرام في الملل الواحد (بحسب المعايرة الكروماتوغرافية). يثبط السيكلوسبورين إستقلاب سيرومون® وبالتالي ستنخفض مستويات سيرومون® عند توقيف العلاج بالسيكلوسبورين إلا في حال زيادة جرعة سيرومون®. كمعدل عام، يجب أن تكون جرعة سيرومون® أكبر بأربعة أضعاف ليؤخذ بعين الاعتبار غياب أي تفاعلات على مستوى حركيات الدواء (زيادة بمعدل ضعفين) والحاجات المتزايدة لعامل كابت للمناعة بغياب السيكلوسبورين (زيادة بمعدل ضعفين). أما وتيرة زيادة جرعة سيرومون® فيجب أن تتناسب مع وتيرة إلغاء السيكلوسبورين.

في حال دعت الحاجة إلى تكييف الجرعة في خلال مرحلة العلاج الصائن (بعد توقيف السيكلوسبورين)، يحتسب هذا التكييف عند معظم المرضى بحسب المعادلة التالية: جرعة سيرومون الجديدة = الجرعة الحالية × (نسبة التركيز المستهدفة/نسبة التركيز الحالية). يجب وصف جرعة تحميل بالإضافة إلى جرعة العلاج الصائن الجديد عندما تدعو الحاجة إلى ذلك من أجل زيادة نسب تركيز سيرومون® الدنيا زيادة كبيرة.

جرعة التحميل من سيرومون® = 3 × (الجرعة الداعمة الجديدة - جرعة العلاج الصائن الحالية).

لا يجب أن تتعدى جرعة سيرومون® القصوى في أي من الأيام حد 40 ملغ. وفي حال تعدّت حد 40 ملغ بسبب إضافة جرعة التحميل، يجب تناول جرعة التحميل موزعة على يومين. يجب فحص نسب تركيز سيرومون® الدنيا بعد تلقي جرعة التحميل الواحدة أو جرعات التحميل بـ3 إلى 4 أيام على الأقل.

أما هامش نسب التركيز الدنيا الموصى بها لمدة 24 ساعة لسيرومون® فيحدد باعتماد المعايرة الكروماتوغرافية. تم استخدام عدة طرائق معايرة لقياس نسب تركيز سيرومون® في الدم الكلي. في الوقت الراهن وفي إطار العمل العيادي اليومي، تُقاس نسب تركيز سيرومون® في الدم الكلي بالمعايرة الكروماتوغرافية والمَناعِيّة على حد سواء. لكن كل قيمة ناتجة عن أحدهما لا تحل محل القيمة الناتجة عن الأخرى. إن جميع نسب تركيز سيرومون® إما قيست باعتماد المعايرة الكروماتوغرافية أو تم تحويلها إلى معادلاتها بحسب المعايرة الكروماتوغرافية. يجب أن تكيّف الجرعات ضمن الهامش المستهدف بحسب طريقة المعايرة المعتمدة لتحديد نسب تركيز سيرومون® الدنيا. وبما أن النتائج تعتمد على المعايرة ومرتبطة بالمختبر وبما أن النتائج قد تتغيّر مع مرور الزمن، يجب أن تكيّف الجرعات ضمن الهامش المستهدف بعد الإطلاع بشكل مفصل على طريقة المعايرة المعتمدة في المختبر. إذا، على المسؤولين عن المختبر المحلي إطلاع الأطباء بشكل مستمر على مدى دقة المعايرة المعتمدة لتحديد نسب تركيز سيرومون®.

في حالات القصور الكبدي

من المحتمل أن يقل تصريف سيرومون® عند المرضى الذين يعانون من قصور كبدي.

عند المرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد، يُنصح بتخفيض جرعة العلاج الصائن من سيرومون® إلى نصفها تقريباً. يُنصح بإجراء فحص دقيق لنسبة تركيز سيرومون® الدنيا في الدم الكلي عند المرضى المصابين بقصور كبدي. لا تدعو الحاجة إلى تعديل جرعة تحميل سيرومون®.

عند المصابين بقصور كبدي حاد، يجب أن تُفحص نسب تركيز سيرومون الدنيا كل 5 إلى 7 أيام حتى تستقر لثلاث مرات متتالية بعد تكييف الجرعة أو بعد تناول جرعة التحميل وذلك بسبب التأخر في التوصل إلى مستوى مستقر نظراً إلى فترة عمر النصف الممدّدة.

طريقة الاستعمال

يؤخذ سيرومون® عن طريق الفم فقط.

لا يجب هرس القرص أو مضغه أو شطره.

للحد من التقلبّات، يجب تناول أقراص سيروليموس بشكل منتظم في خلال وجبات الطعام أو خارج أوقات وجبات الطعام. يجب الامتناع عن شرب عصير الجريب فروت (كريفون).

الجرعة المفرطة

في الوقت الحالي، لم تُختبر بشكل كاف حالات تناول جرعة مفرطة. أصيب أحد المرضى برَجَفان أُذَينِيّ بعد تناول 150 ملغ من السيروليموس. بشكل عام، إن التأثيرات الجانبية المتأتية عن تناول جرعة مفرطة تطابق تلك التي أدرجت ضمن الفقرة المخصصة للتأثيرات الجانبية. يجب تأمين عناية داعمة عامة في كل حالات تناول جرعة مفرطة. نظراً إلى ذوبانية السيروليموس المنخفضة في الماء وإلى ارتباطه القوي بكُرَيّات الدم الحَمْراء وبروتين البلازما، يعتقد أن السيروليموس غير قابل للديلزة بشكل ملحوظ.

شروط حفظ الدواء

يجب حفظ الدواء في مكان لا تتعدّى الحرارة فيه 25 درجة مئوية.

يجب حفظ الدواء في العبوة الأصلية بحالة سليمة.

تاريخ مراجعة النشرة: آيار 2013.

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