NOVARTIS

seebri™
breezhaler®

50 microgram/µg

Seebri® Breezhaler®
Hard capsules containing inhalation powder

سيبري® بريزهيلار®
كبسولات صلبة تحتوي على مسحوق للاستنشاق

2195698 R02

التَّركيب

المادة الفعّالة

جليكوبيرونيوم في هيئة بروميد الجليكوبيرونيوم.

السواغات (المواد غير الفعَّالة)

محتويات الكبسولة: لاكتوز أحادي الهيدرات، ستيرات الماغنسيوم.

مكونات غلاف الكبسولة: هيبروميلوز، ماء منقى، كاراجينان، كلُوريد البُوتاسْيُوم،

مادة ملونة صفراء "FDC" رقم 6 (مادة صفراء بلون غروب الشمس رقم 110 "FCF").

قد تختلف المعلومات في بعض الدول.

الشَّكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة بكل وحدة

كبسولات صلبة 50 ميكروجرام تحتوي على مسحوق استنشاق.

كبسولات شفافة برتقالية تحتوي على مسحوق أبيض، مطبوع عليها كود المنتج "GPL50" باللون الأسود فوق خط أسود وشعار الشركة (ا) تحت خط أسود.

كمية المادة الفعَّالة

كبسولات صلبة تحتوي على 63 ميكروجرام بروميد الجليكوبيرونيوم (ما يُعادل 50 ميكروجرام جليكوبيرونيوم) الجرعة التي يتم إعطاؤها (أي الجرعة التي يتم إطلاقها عبر قطعة الفم بجهاز استنشاق عقار سيبري بريزهيلار) هي 44 ميكروجرام جليكوبيرونيوم.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات المحتملة

يُوصى باستعمال عقار سيبري بريزهيلار مرة واحدة يوميًّا كعلاج مستمر موسع للشُّعب الهوائية؛ لتخفيف الأعراض لدى المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن.

الجرعة/ الاستخدام

الشرائح العامة للمرضى

الجرعة

الجرعة الموصى بها من عقار سيبري بريزهيلار هي استنشاق محتوى كبسولة واحدة 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا باستخدام جهاز استنشاق عقار سيبري بريزهيلار. يجب عدم تجاوز الجرعة اليومية.

شرائح خاصَّة من المرضى

قصور وظائف الكلى

يمكن أن يُستخدم عقار سيبري بريزهيلار بالجرعة الموصى بها في المرضى ممن لديهم قصور طفيف إلى معتدل بوظائف الكُلى. يجب ألا يُستخدم عقار سيبري بريزهيلار في المرضى ممن لديهم قصور شديد بوظائف الكُلى أو مرض كلوي بمراحله الأخيرة يتطلب الغسيل الكلوي إلا إذا كانت الفوائد المتوقعة له تفوق المخاطر

المحتملة (انظر أيضًا: "التَّحذيرات والاحتياطات" و"الحركيات الدَّوائية").

قصور وظائف الكبد

لم يتم إجراء دراسات خاصَّة في المرضى ممن لديهم قصور بوظائف الكبد. تتم تصفية عقار سيبري بريزهيلار بصفة أساسية عن طريق التَّخلص الكلوي.

المرضى من كبار السن

يمكن أن يُستخدم عقار سيبري بريزهيلار بالجرعة الموصى بها في المرضى من كبار السن بعمر 75 عامًا فأكثر.

الأطفال والمراهقون

يجب ألا يُستخدم عقار سيبري بريزهيلار في المرضى ممن تقل أعمارهم عن 18 عامًا.

الاستخدام

يجب استخدام عقار سيبري بريزهيلار كبسولات بواسطة الاستنشاق عن طريق الفم فقط وباستخدام جهاز

الاستنشاق الخاص بعقار سيبري بريزهيلار فقط. يجب عدم ابتلاع كبسولات عقار سيبري بريزهيلار (انظر أيضًا "الجرعة الزَّائدة").

يُوصى بإعطاء عقار سيبري بريزهيلار مرة واحدة يوميًّا في نفس الوقت من كل يوم. في حال إغفال جرعة، يجب تناول الجرعة التَّالية في أقرب وقت ممكن. يجب توجيه المرضى إلى عدم تناول أكثر من جرعة واحدة يوميًّا.

يجب دائمًا تخزين كبسولات عقار سيبري بريزهيلار داخل عبوة الشرائط لحمايتها من الرطوبة، ويجب عدم إخراجها إلا قبل استخدامها مباشرة.

عند وصف عقار سيبري بريزهيلار، يجب توجيه المرضى حول الاستخدام الصحيح لجهاز الاستنشاق. يجب أن يُسأل المرضى ممن لا يتحسن التَّنفس لديهم عما إذا كانوا يبتلعون الدَّواء بدلًا من استنشاقه.

موانع الاستعمال

الحساسية المفرطة للمادة الفعَّالة أو للاكتوز أو لأيٍّ من السواغات الأخرى.

تحذيرات واحتياطات

غير مُعَدّ للاستخدام في الحالات الحادة.

عقار سيبري بريزهيلار هو علاج مداومة طويل الأمد يُستخدم مرَّة واحدة يوميًّا ولا يُوصى به لعلاج نوبات التَّشنج القصبي الشديدة، أي لا يُستخدم كعلاج إنقاذ.

فرط الحساسية

تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات فوريَّة من فرط الحساسية بعد إعطاء عقار سيبري بريزهيلار. يجب وقف العلاج بعقار سيبري بريزهيلار فورًا والعثور على علاج بديل إذا ظهرت علامات لحدوث تفاعلات حساسية، لا سيما الوذمة الوعائية (بما في ذلك صعوبة التَّنفس أو البلع وتورم اللسان والشفتين والوجه) أو الشرى

(الأرتكاريا) أو الطفح الجلدي.

التأثيرات المضادة للفعل الكوليني

كما هو الحال مع مضادات الفعل الكوليني الأخرى، يجب استخدام عقار سيبري بريزهيلار بحذر في المرضى المصابين بالزَّرق ضيق الزَّاوية، أو احتباس البول، أو مرض قلبي وعائي شديد قائم من قبل.

يجب نُصح المرضى بالحرص على عدم وصول المسحوق إلى العينين بسبب الاستخدام غير الصحيح، كما يجب إبلاغهم بعلامات وأعراض الإصابة بزَرق ضيق الزاوية الحاد. يجب إبلاغ المرضى بالتَّوقف عن استخدام عقار سيبري بريزهيلار والاتصال بالطبيب الخاص بهم في الحال إذا أُصيبوا بأي من هذه العلامات والأعراض.

المرضى المصابون بقصور شديد بوظائف الكُلى

يجب عدم استخدام عقار سيبري بريزهيلار إلا إذا كانت الفوائد المتوقعة منه تفوق المخاطر المحتملة له في المرضى المصابين بقصور شديد في وظائف الكُلى (معدَّل الترشيح الكبيبي المقدَّر أقل من 30 مللي لتر/

دقيقة/ 1.73 متر مربع) بما في ذلك المرضى المصابون بمرض كلوي في مراحله الأخيرة والذي يتطلب غسيلًا كلويًّا (انظر: "الحركيات الدَّوائية"). يجب مراقبة هؤلاء المرضى عن كثب تحسبًا لحدوث أيٍّ من التَّفاعلات العكسية المحتملة للدَّواء.

التشنج القصبي التناقُضي

كما هو الحال مع علاجات الاستنشاق الأخرى، قد يُؤدي إعطاء عقار سيبري بريزهيلار إلى حدوث تشنج قصبي تناقُضي قد يكون مهددًا للحياة. يجب وقف العلاج بعقار سيبري بريزهيلار فورًا وبدء علاج بديل إذا حدث تشنج قصبي تناقُضي.

السواغات (المواد غير الفعَّالة)

يحتوي عقار سيبري بريزهيلار على صبغة آزويَّة صفراء بلون غروب الشمس FCF (E 110). يُوصى بتوخي الحذر عند استخدام عقار سيبري بريزهيلار في المرضى ممن لديهم فرط حساسية تجاه الأصباغ الآزويَّة أو

حمض أسيتيل الساليسيليك أو مثبطات البروستاجلاندين الأخرى.

يحتوي عقار سيبري بريزهيلار على اللاكتوز ومن ثم يجب عدم استخدامه في المرضى المصابين بنقص اللاكتاز الشَّديد أو تراكم الجالاكتوز بالدَّم.

التَّداخلات الدَّوائية

تداخلات الديناميكيات الدَّوائية

لم تتم دراسة الاستخدام المُتزامن لعقار سيبري بريزهيلار مع مضادات الفعل الكوليني المُستنشقة، ومن ثم فلا يُوصى به، كما هو الحال مع مضادات الفعل الكوليني الأخرى.

استُخدم عقار سيبري بريزهيلار بالتَّزامن مع أدوية أخرى مستخدمة بشكل شائع في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن. لم تكن هناك أدلة سريرية على حدوث تداخلات دوائيَّة، حتى إذا لم تجر دراسات رسمية للتَّداخل الدَّوائي. تشمل الأدوية التي يتم استخدامها بالتَّزامن موسعات الشُّعب الهوائية المحاكية للودي/

السمبثاوي والميثيلزانثينات وكذلك الستيرويدات التي يتم استخدامها عن طريق الفم والاستنشاق.
في البالغين من الأصحاء، لم يُؤثر الاستخدام المُتزامن لعقار سيبري بريزهيلار مع إنداكاتيرول الذي يتم استنشاقه عن طريق الفم -وهو أحد ناهضات مستقبلات بيتا-2 الأدرينيَّة-تحت ظروف حالة الاستقرار لكلا المادتين الفعاليتين على الحركيات الدَّوائية لكل منهما.
في دراسة سريرية لمتطوعين أصحاء، يُعتقد بأن سيميتيدين وهو مثبط لنقل الكاتيونات العضوية يُسهم في التَّخلص الكُلوي من جليكوبيرونيوم-رافعًا من إجمالي التَّعرُّض (المساحة أسفل المنحنى) لجليكوبيرونيوم بنسبة 22٪ وخافضًا للتَّصفية الكلويَّة للعقار بنسبة 23٪.
تُشير الدراسات داخل المختبر إلى أنه من غير المحتمل أن يقوم عقار سيبري بريزهيلار بتثبيط أو تحفيز استقلاب العقاقير الأخرى أو العمليات التي تشمل ناقلات العقاقير. تلعب العمليات الاستقلابية التي تشمل العديد من الإنزيمات دورًا ثانويًّا في إزالة جليكوبيرونيوم (انظر "الحركيات الدَّوائية"). من غير المُرجَّح أن يَنتُج عن تثبيط أو تحفيز استقلاب جليكوبيرونيوم تغيير ذو صلة في التَّعرض الجهازي للعقار.

الحمل/ الرَّضاعة الطبيعية

السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل

لا توجد توصيات خاصَّة للسيدات ممن لديهن القدرة على الحمل.

الحمل

لا تتوافر بيانات سريرية خاصَّة بالسيدات الحوامل من مرضى الانسداد الرئوي المزمن. لم يكن عقار سيبري بريزهيلار ذا تأثير ماسخ في الجرذان أو الأرانب بعد استنشاقه (انظر "بيانات المرحلة قبل السريرية"). نظرًا لعدم وجود خبرة كافية في السيدات الحوامل، يجب عدم استخدام عقار سيبري بريزهيلار أثناء الحمل إلا بعد تقييم الفوائد والمخاطر بعناية.

الرَّضاعة الطبيعية

من غير المعروف ما إذا كان بروميد الجليكوبيرونيوم يمر في لبن الأم أم لا. يجب عدم استخدام عقار سيبري

بريزهيلار من قبل السيدات المرضعات إلا بعد تقييم الفوائد والمخاطر بعناية.

التَّأثيرات في القدرة على القيادة واستخدام الآلات

لم يتم إجراء أيَّة دراسات بشأن تأثيرات عقار سيبري بريزهيلار في القدرة على القيادة واستخدام الآلات.

الآثار الجانبيَّة

تمت دراسة أمان وتحمُّل عقار سيبري بريزهيلار عند الجرعة الموصى بها البالغة 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا في 1353 مريضًا مصابًا بالانسداد الرئوي المزمن. تم علاج 842 مريضًا من هؤلاء المرضى لمدة 26 أسبوعًا على الأقل وتم علاج 351 منهم لمدة 52 أسبوعًا على الأقل. في الدراسات السريرية الكبيرة للفعَّالية والأمان، لم تتم دراسة المرضى المصابين بزرق ضيق الزاوية، تضخُّم البروستاتا المصحوب بأعراض، ضيق عنق المثانة، القصور المعتدل بوظائف الكُلى، والأمراض القلبية الوعائية ذات الصلة (مثل: احتشاء عضلة القلب الحديث، اضطرابات النَّظم القلبي، وفشل البطين الأيسر).

يتسم ملف الأمان بالأعراض المرتبطة بتأثير العقار المضاد للفعل الكوليني بما في ذلك جفاف الفم، بينما كانت التَّأثيرات الأخرى على الجهاز الهضمي وعلامات احتباس البول قليلة الحدوث/التكرار. ضمت الآثار الجانبيَّة المرتبطة بالتَّحمل الموضعي تهيج الحلق والتهاب البلعوم الأنفي والتهاب الأنف والْتِهاب الجُيوب الأنفية. ليس لعقار سيبري بريزهيلار تأثيرات على ضغط الدَّم أو معدل ضربات القلب عند استخدام الجرعة الموصى بها.

الآثار الجانبيَّة التي تم الإبلاغ عنها أثناء الستة أشهر الأولى من دراستين مجمعتين محوريتين من المرحلة الثَّالثة امتدتا لستة أشهر و12 شهرًا مدرجة حسب نظام تصنيف MedDRA وفقًا للجهاز العضوي. تم تعريف معدلات التَّكرار كالتَّالي: شائعة جدًّا (≤1/10)، شائعة (≤1/100 إلى <1/10)، غير شائعة (≤1/1,000 إلى <1/100). ضمن كل مجموعة من مجموعات التكرار، تم ترتيب الآثار الجانبيَّة للعقار من الأكثر إلى الأقل خطورة.

العدوى

غير شائعة: الْتِهابُ الأَنْف، التهاب المثانة.

اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية

غير شائعة: فرط سكر الدَّم.

الاضطرابات النفسية

غير شائعة: أَرَق.

اضطرابات الجهاز العصبي

غير شائعة: تدنّي الإحساس.

اضطرابات القلب

غير شائعة: الرجفان الأذيني، الخفقان.

اضطرابات الجهاز التَّنفسي

غير شائعة: احتقان الجيوب الأنفية، سعال مصحوب ببلغم، تهيج الحلق، الرعاف (نزيف الأنف).

اضطرابات الجهاز الهضمي

شائعة: جفاف الفم، التهاب المعدة والأمعاء.

غير شائعة: عسر الهضم، تسوس الأسنان.

اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد

غير شائعة: طفح جلدي.

اضطرابات العضلات والعظام

غير شائعة: ألم في الأطراف، وألم بعضلات وعظام الصدر.

اضطرابات الكُلى والمسالك البولية

غير شائعة: عُسْرُ التَّبَوُّل، اعتلال بولي انسدادي.

اضطرابات عامة

غير شائعة: إرهاق، وهن.

كانت الأحداث الإضافية التَّالية أكثر تكرارًا عند العلاج بعقار سيبري بريزهيلار عنها عند العلاج بالعقار المُمَوَّه في الدراسة التي امتدت لـ12 شهرًا: التهاب البلعوم الأنفي (9.0 مقابل 5.6٪)، قيء (1.3 مقابل 0.7٪)، ألم بالعضلات والعظام (1.1 مقابل 0.7٪)، ألم بالرقبة (1.3 مقابل 0.7٪)، مرض السكري (0.8 مقابل 0٪).

الآثار الجانبيَّة استنادًا إلى التقارير التلقائية والحالات المنشورة (معدلات التكرار غير معروفة)

تم الإبلاغ عن الآثار الجانبيَّة التَّالية في خبرات مرحلة ما بعد التَّسويق مع عقار سيبري بريزهيلار: وذمة وعائية، فرط الحساسية، التَّشنج القصبي التَّناقضي، خلل بالصوت، حكة (معدل التكرار غير معروف).

وصف لبعض الآثار الجانبية المختارة

كان الأثر الجانبي الأكثر شيوعًا لمضاد الفعل الكوليني هو جفاف الفم. أغلب حالات جفاف الفم التي تم الإبلاغ عنها اشتُبه في ارتباطها بالعقار وكانت طفيفة ولم يكن أي منها شديدًا. لُوحظ تكوُّن عدد أكبر من الأورام مع جليكوبيرونيوم عنه مع العقار المُمَوَّه. سبب هذا الاختلال غير معروف.
حدث الطفح الجلدي بشكل غير شائع وكان بوجه عام طفيفًا.

شرائح خاصَّة من المرضى
كانت معدلات الإصابة بعدوى المسالك البولية والصُّداع في المرضى من كبار السن ممن تزيد أعمارهم عن 75 عامًا أعلى مع العلاج بعقار سيبري بريزهيلار مقارنة بالعلاج بالعقار المُمَوَّه؛ إذ حدثت بنسبة 3.0 مقابل 1.5٪ وبنسبة 2.3 مقابل 0٪ على التَّوالي.

الجرعة الزَّائدة

قد تُؤدي الجرعات المرتفعة من جليكوبيرونيوم إلى علامات وأعراض مرتبطة بتأثير العقار المضاد للفعل

الكوليني والتي قد تتطلب علاجًا للأعراض.

في مرضى الانسداد الرئوي المزمن، تم تحمل الاستنشاق المتكرر لعقار سيبري بريزهيلار عن طريق الفم بجرعة إجمالية تبلغ 100 ميكروجرام و200 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا لمدة 28 يومًا بشكل جيد.

من غير المُرجَّح حدوث تسمم حاد نتيجة ابتلاع كبسولات عقار سيبري بريزهيلار عن طريق الفم بطريق الخطأ نظرًا لضعف إتاحته الحيوية (نحو 5٪).

كانت ذروة مستوى العقار في البلازما وإجمالي التَّعرض الجهازي له بعد إعطاء 150 ميكروجرام من بروميد الجليكوبيرونيوم عن طريق الوريد (ما يُعادل 120 ميكروجرام جليكوبيرونيوم) في المتطوعين الأصحاء على التوالي أكبر بخمسين ضعفًا وبستة أضعاف ذروة مستوياته في البلازما وإجمالي التَّعرض الجهازي له في حالة الاستقرار التي يتم الوصول إليها مع إعطاء الجرعة الموصى بها (50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا) من عقار سيبري بريزهيلار. تم احتمال هذه الجرعات بشكل جيد.

الخصائص/ المفعول

كود التَّصنيف التشريحي العلاجي الكيميائي (*ATC*): *R03BB06*

آلية عمل الدَّواء

عقار سيبري بريزهيلار هو مناهض طويل المفعول لمستقبلات المسكارين للاستنشاق (مضاد للفعل الكولينيي) يُستخدم كعلاج مداومة موسع للشُّعب الهوائية في مرض الانسداد الرئوي المزمن عن طريق الاستنشاق. الأعصاب نظيرة السمبثاوي هي الطريق العصبي الرئيسي القابض للشُّعب الهوائية في الممرات الهوائية، ويُعدّ التَّوتر الكولينيي هو العنصر الأساسي العاكس لإعاقة تدفق الهواء في مرض الانسداد الرئوي المزمن. يعمل عقار سيبري بريزهيلار عن طريق إعاقة تأثير الأسيتيل كولين القابض للشُّعب الهوائية على خلايا العضلات الملساء في الممر الهوائي ومن ثم يُؤدي إلى اتساع الممرات الهوائية.

من بين الأنواع الفرعية لمستقبلات المسكارين الخمسة المعروفة (M1- 5)، تكون للأنواع الفرعية "M1- 3"

فقط وظيفة فيسيولوجية محددة في الرئة البشرية. يُعد بروميد الجليكوبيرونيوم مناهضًا شديد الألفة لمستقبلات المسكارين من هذه الأنواع الفرعية الثلاثة. فقد أظهر انتقائية لمستقبلات M1 و M3 البشرية أكبر من انتقائيته للمستقبل البشري M2 بـ4 إلى 5 أضعاف في دراسات الارتباط التَّنافسي. كما يتسم بسرعة بدء المفعول وفقًا لما أظهرته معاملات الحركيات الدَّوائية التي تم رصدها لارتباطه/ انفصاله بالمستقبلات وبدء عمله بعد الاستنشاق في الدراسات السريرية.

نظرًا لطول العمر النِّصفي للإزالة النهائية لجليكوبيرونيوم بعد استنشاقه باستخدام جهاز استنشاق عقار سيبري بريزهيلار بعكس عمره النصفي بعد إعطائه عن طريق الوريد، يبدو أن طول المفعول يرجع جزئيًّا إلى تركيز المادة الفعالة المستدام في الرئتين (انظر "الحركيات الدَّوائية").

الديناميكيات الدَّوائية

تأثيرات الديناميكيات الدَّوائية الرئيسيَّة

أدى عقار سيبري بريزهيلار إلى تحسن ملحوظ في وظائف الرئة (وفقًا لقياس حجم الزفير القسري في الثَّانية الواحدة) على مدى 24 ساعة في عدد من تجارب الديناميكيات الدَّوائية والفعَّالية السريرية.

في الدراسات المحورية، بدء عمل عقار سيبري بريزهيلار سريعًا في غضون 5 دقائق من استنشاقه؛ حيث ارتفع حجم الزفير القسري في الثَّانية الواحدة بالمقارنة ببدء الدراسة بمقدار يتراوح من 0.091 لتر إلى 0.094 لتر. أحدث عقار سيبري بريزهيلار في الدراسة التي امتدت لـ52 أسبوعًا زيادة ملحوظة في حجم الزفير القسري في الثَّانية الواحدة بالمقارنة بتيوتروبيوم في اليوم 1 وفي الأسبوع 26 من الدراسة. كان حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة أكبر عدديًّا أيضًا في الأربع ساعات الأولى بعد إعطاء عقار سيبري بريزهيلار بالمقارنة بتيوتروبيوم في الأسبوع 12 والأسبوع 52.

استمر التَّأثير الموسع للشُّعب الهوائية لعقار سيبري بريزهيلار على مدى 24 ساعة. لم توجد أدلة على تسرُّع المقاومة للتَّأثير الموسع للشُّعب الهوائية للعقار بعد الإعطاء المتكرر لجرعاته لمدة امتدت حتى 52 أسبوعًا.

تأثيرات الديناميكيات الدَّوائية الثانوية

لم يُلاحظ حدوث تغيُّر في متوسط معدَّل ضربات القلب أو فترة QTC مع عقار سيبري بريزهيلار عند استخدام جرعات حتى 176 ميكروجرام في المرضى المصابين بالانسداد الرئوي المزمن. في دراسة مفصلة لفترة QT في 73 متطوعًا من الأصحاء، لم تُؤد الجرعة المفردة المستنشقة البالغة 352 ميكروجرام من جليكوبيرونيوم (8 أضعاف الجرعة العلاجية) إلى إطالة فترة QTc، كما خفضت بصورة طفيفة معدَّل ضربات القلب (أقصى تأثير: -5.9 نبضة في الدقيقة، متوسط التَّأثير على مدى 24 ساعة: -2.8 نبضة في الدقيقة) بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه. تمت دراسة تأثير إعطاء 150 ميكروجرام من بروميد الجليكوبيرونيوم (ما يُعادل 120 ميكروجرام جليكوبيرونيوم) عن طريق الوريد على معدَّل ضربات القلب وفترة QTc في أشخاص أصحاء من اليافعين. كانت تركيزات الذروة الفعلية أعلى بنحو 50 ضعفًا من التَّعرض للعقار بعد استنشاق 44 ميكروجرام من جليكوبيرونيوم في حالة الاستقرار ولم تُؤد إلى تسارع ضربات القلب أو إطالة فترة QTc. لُوحظ انخفاض طفيف بمعدَّل ضربات القلب (متوسط الاختلاف على مدى 24 ساعة: -2 نبضة في الدقيقة

مقارنة بالعقار المُمَوَّه) وهو تأثير معروف للتَّعرض بدرجة منخفضة لتركيزات مضادات الفعل الكوليني في الأصحاء من اليافعين.

في دراسة مفصلة لفترة QT/QTc في 73 متطوعًا من الأصحاء، لم تؤد الجرعة المفردة المستنشقة البالغة 352 ميكروجرام من عقار سيبري بريزهيلار (8 أضعاف الجرعة العلاجية) إلى إطالة فترة QTc لكنها خفضت بصورة طفيفة معدَّل ضربات القلب (أقصى تأثير 5.9 نبضة في الدقيقة، متوسط التَّأثير على مدى 24 ساعة 2.8 نبضة في الدقيقة) بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه.

الفعَّالية السريرية

تضمن برنامج التَّطوير السريري من المرحلة الثَّالثة لعقار سيبري بريزهيلار دراستين محوريتين (دراسة امتدت لستة أشهر، مضبطة بالعقار المُمَوَّه ودراسة لاثني عشر شهرًا مضبطة بالعقار المُمَوَّه وعقار فعَّال)، التحق بهما إجمالًا 1888 مريضًا تم تشخيصهم سريريًّا بالإصابة بالانسداد الرئوي المزمن. كان المرضى بعمر أربعين

عامًا أو أكثر وكان لديهم تاريخ من التَّدخين لعشر سنوات على الأقل، وبلغ حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة لديهم بعد العلاج بموسع للشعب الهوائية نسبة <80٪ و≥30٪ من القيمة الطبيعية المتوقعة وبلغت لديهم نسبة حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة إلى السعة الحيوية القسرية أقل من 70٪ بعد استخدام موسع للشُّعب الهوائية. تم استبعاد المرضى المصابين بأمراض القلب و/أو من يُحظر استعمالهم لمضادات الفعل الكوليني.

وظائف الرئة

في هذه الدراسات، أظهر عقار سيبري بريزهيلار عند إعطائه بجرعة 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا تحسنًا ذا دلالة سريرية في وظائف الرئة (وفقًا لقياس حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة) على مدى 24 ساعة. عند نقطة النهاية الرئيسية في الأسبوع 12 (الحد الأدنى للزفير القسري على مدى 24 ساعة)، أظهر عقار سيبري بريزهيلار تحسنًا في توسع الشَّعب الهوائية مقداره 0.108 لتر و0.097 لتر بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه (القيمة

الاحتمالية <0.001) في الدراستين اللتين امتدتا لستة أشهر واثني عشر شهرًا على التوالي. في الدراسة الثانية، كان التحسن مقابل العقار المُمَوَّه في مجموعة العلاج مفتوح العنوان بتيوتروبيوم 18 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا 0.083 لتر (القيمة الاحتمالية <0.001).

في الدراسات المحورية، بدأ عمل عقار سيبري بريزهيلار سريعًا في غضون 5 دقائق من استنشاقه؛ حيث ارتفع حجم الزفير القسري في الثَّانية الواحدة بالمقارنة ببدء الدراسة بمقدار يتراوح من 0.091 لتر إلى 0.094 لتر.

استمر التَّحسن في متوسط الحد الأدنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة الذي لُوحظ عند نقطة النهاية الرئيسية (12 أسبوعًا) على مدى فترة العلاج بالكامل في كلا الدراستين اللتين امتدتا لستة أشهر واثني عشر شهرًا. مقارنةً بالعقار المُمَوَّه، تزايد الحد الأدنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بمقدار 0.1008 لتر في الأسبوع 12 وبمقدار 0.113 لتر في الأسبوع 26 من الدراسة التي امتدت لستة أشهر. تزايد هذا المتوسط في الدراسة التي امتدت لاثني عشر شهرًا بمقدار 0.097 لتر بالأسبوع 12 وبمقدار 0.108 لتر بالأسبوع 52.

تُشير هذه البيانات إلى استمرار تأثير عقار سيبري بريزهيلار الموسع للشُّعب الهوائية الممتد لـ 24 ساعة بدءًا

من الجرعة الأولى حتى مرور فترة عام.

في الدراسة التي امتدت لستة أشهر، جرى قياس وظائف التَّنفس المتتابعة في اليوم 1 (شكل 1-1) وفي الأسبوع 12 (شكل 1-2) وفي الأسبوع 26. في الدراسة التي امتدت لـ12 شهرًا، جرى قياس وظائف التَّنفس المتتابعة في اليوم 1 (شكل 1-3) وفي الأسبوع 12 (شكل 1-4) وفي الأسبوع 52.

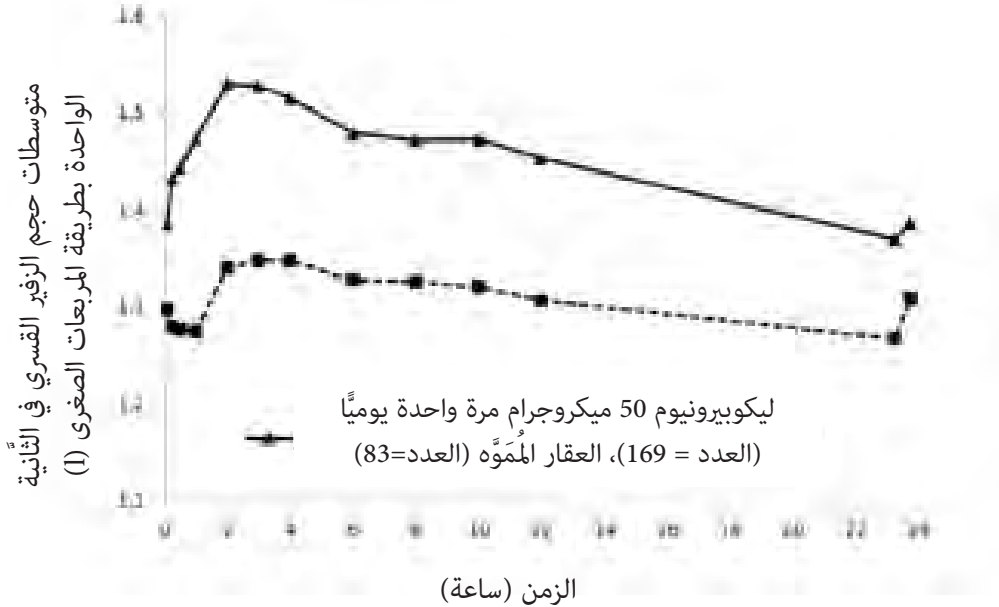
استخدمت بيانات قياسات وظائف التَّنفس المتتابعة لحساب المساحة أسفل المنحنى القياسية (للزمن) لحجم الزفير القسري في الثَّانية الواحدة. أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار في الأسبوع 12 والأسبوع 26 من الدراسة التي امتدت لستة أشهر إلى تحسن المساحة أسفل المنحنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة على مدى 24 ساعة بمقدار 0.133 لتر و0.199 لتر على التوالي بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية <0.001). كما أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار في الأسبوع 12 من الدراسة التي امتدت لـ12 شهرًا إلى تحسُّن المساحة أسفل المنحنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة على مدى 24 ساعة (القيمة الاحتمالية <0.001) بمقدار 0.106 لتر بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه، بينما بلغ فرق العلاج مع تيوتروبيوم 0.079 لتر بالمقارنة

بالعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية = 0.014). كما أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار في الأسبوع 52 من الدراسة التي امتدت لـ12 شهرًا إلى تحسن المساحة أسفل المنحنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة على مدى 24 ساعة (القيمة الاحتمالية < 0.001) بمقدار 0.106 لتر بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه، بينما بلغ فرق العلاج مع تيوتروبيوم 0.040 لتر مقارنة بالعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية = 0.279).

قد تعتمد قوة تأثير عقار سيبري بريزهيلار المُوسع للشُّعب الهوائية على درجة قابلية ارتداد قصور جريان الهواء عند بدء الدراسة (يُختبر بإعطاء موسع شعب هوائية قصير المفعول مناهض لمستقبلات المسكارين). في التحليلات الثانوية المقابلة للمجموعات الفرعية، كان المرضى ذوو قابلية الارتداد الأدنى في بدء الدراسة (< 5٪) بوجه عام أقل استجابة من حيث توسُّع الشعب الهوائية لديهم من المرضى ذوي قابلية الارتداد الأعلى عند بدء الدراسة (≤ 5٪). رفع عقار سيبري بريزهيلار في الأسبوع 12 (نقطة النهاية الرئيسية) الحد الأدنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بمقدار 0.072 لتر في المرضى ممن كانت لديهم قابلية الارتداد في أدنى درجاتها عند بدء الدراسة (< 5٪) ورفعه بنسبة 0.113 لتر في هؤلاء المرضى ممن كانت قابلية الارتداد لديهم

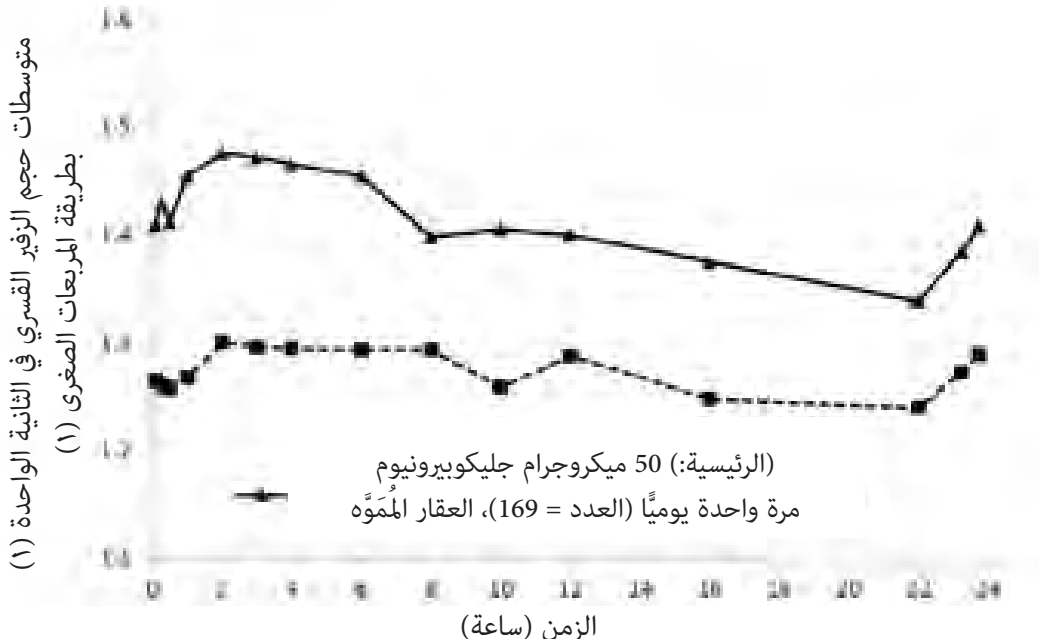
أعلى عند بدء الدراسة (≤ 5٪) بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية في كلا الحالتين < 0.05). لُوحظت نتائج مماثلة في المرضى ممن يتلقون تيوتروبيوم. بعد مرور 12 أسبوعًا من العلاج بتيوتروبيوم، اكتُشف ارتفاع الحد الأدنى لحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بمقدار 0.059 لتر في المرضى ممن كانت قابلية الارتداد لديهم في أدنى درجاتها عند بدء الدراسة (< 5٪) وذلك مقارنةً بالعقار المُمَوَّه، بينما ارتفع في المرضى ممن كانت قابلية الارتداد لديهم أعلى في بدء الدراسة (≤ 5٪) بمقدار 0.097 مقارنةً بالعقار المُمَوَّه.

شكل *1-1* دراسة محورية امتدت لـ*6* أشهر: بيانات قياسات وظائف التَّنفس المتتابعة (متوسطات حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بطريقة المربعات الصغرى (*1*)) بعد الجرعة الأولى



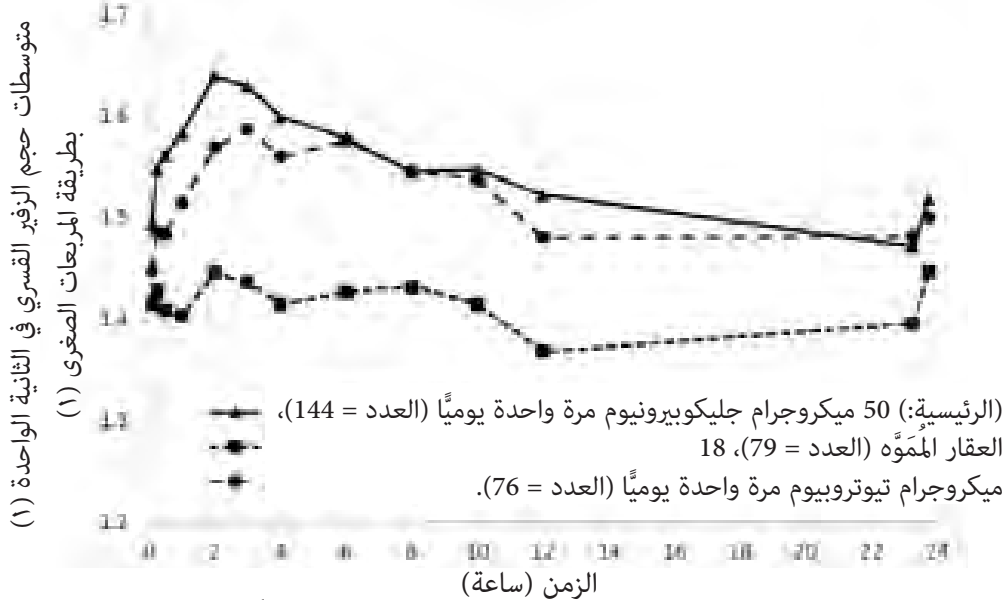
(الرئيسية:) جليكوبيرونيوم 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا (العدد = 169)، العقار المُمَوَّه (العدد=83)

شكل *2-1* دراسة محورية امتدت لـ*6* أشهر: بيانات قياسات وظائف التَّنفس المتتابعة (متوسطات حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بطريقة المربعات الصغرى (*1*)) في الأسبوع *12*



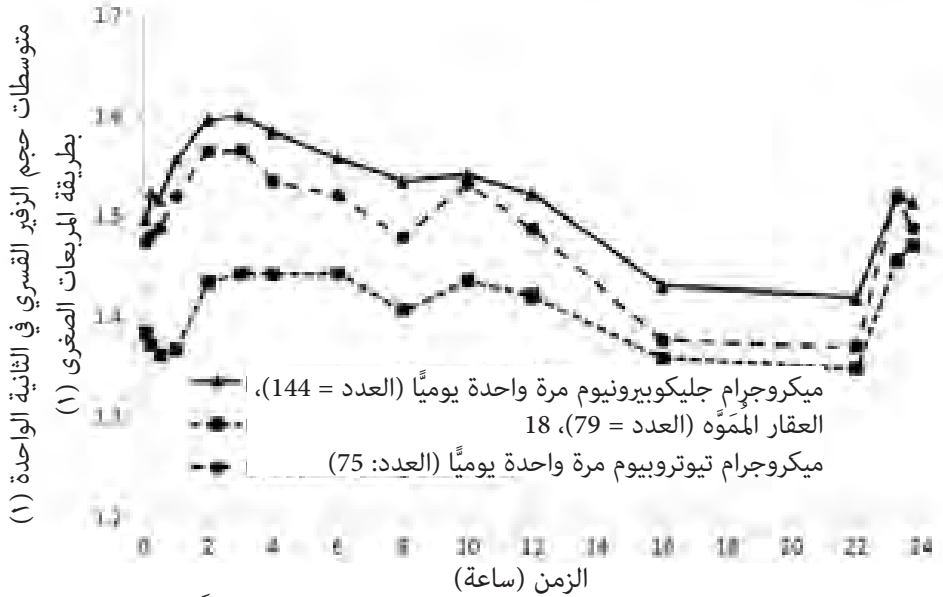
(الرئيسية:) 50 ميكروجرام جليكوبيرونيوم مرة واحدة يوميًّا (العدد = 169)، العقار المُمَوَّه (العدد=83)

شكل *3-1* دراسة محورية امتدت لـ *12* شهرًا: بيانات قياسات وظائف التَّنفس المتتابعة (متوسطات حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بطريقة المربعات الصغرى (*1*)) بعد الجرعة الأولى



(الرئيسية:) 50 ميكروجرام جليكوبيرونيوم مرة واحدة يوميًّا (العدد = 144)، العقار المُمَوَّه (العدد = 79)، 18 ميكروجرام تيوتروبيوم مرة واحدة يوميًّا (العدد = 76).

شكل *4-1* دراسة محورية امتدت لـ *12* شهرًا: بيانات قياسات وظائف التَّنفس المتتابعة (متوسطات حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة بطريقة المربعات الصغرى (*1*)) في الأسبوع *12*



(الرئيسية:) 50 ميكروجرام جليكوبيرونيوم مرة واحدة يوميًّا (العدد = 144)، العقار المُمَوَّه (العدد = 79)، 18 ميكروجرام تيوتروبيوم مرة واحدة يوميًّا (العدد: 75)

بالإضافة إلى إظهار تحسن في حجم الزفير القسري في الثانية الواحدة، فقد أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار إلى تحسن ثابت في السعة الحيوية القسرية والسعة عند الشهيق في الدراستين المحوريتين. في الأسبوع 12، أظهر عقار سيبري بريزهيلار ارتفاع متوسط الحد الأدنى للسعة الحيوية القسرية بمقدار 0.194 لتر و0.183 لتر مقارنة بالعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية <0.001) في الدراسة التي امتدت لستة أشهر والدراسة التي امتدت لـ 12 شهرًا على التوالي. أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار إلى تحسُّن الحد الأدنى للسعة عند الشهيق في الأسبوع 12 بمقدار 0.097 لتر و0.129 لتر بالمقارنة بالعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية <0.001) في الدراسة التي امتدت لستة أشهر والدراسة التي امتدت لـ 12 شهرًا على التوالي.

الفوائد المرتبطة بعلاج الأعراض

أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار جرعة 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا إلى الحد من ضيق التَّنفس بشكل ملحوظ وفقًا لتقييم مؤشر ضيق التَّنفس المؤقت. في التحليلات المجمعة للدراستين المحوريتين اللتين

امتدتا لـ 6 أشهر ولـ 12 شهرًا، بلغت نسبة المرضى ممن استجابوا لعقار سيبري بريزهيلار بتحسن ذي دلالة سريرية يبلغ ≤ 1 نقطة في الناتج المركزي لمؤشر ضيق التَّنفس المؤقت في الأسبوع 26 بنسبة 58.4٪ مقارنة بنسبة بلغت 46.4٪ مع العقار المُمَوَّه وبلغت 53.4٪ مع تيوتروبيوم. كانت الاختلافات في معدلات الاستجابة ذات دلالة إحصائية لعملية المقارنة بين عقار سيبري بريزهيلار والعقار المُمَوَّه (< 0.001) من جهة وبين تيوتروبيوم والعقار المُمَوَّه من جهة أخرى (القيمة الاحتمالية = 0.009).

تتسم جرعة عقار سيبري بريزهيلار 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا أيضًا بأنها ذات تأثير ملحوظ على الحالة الصحية التي جرى قياسها باستخدام استبيان سانت جورج للجهاز التَّنفسي. كشفت التحليلات المجمعة للدراستين المحوريتين اللتين امتدتا لـ 6 أشهر ولـ 12 شهرًا، أن نسبة المرضى ممن استجابوا لعقار سيبري بريزهيلار بتحسن ذي دلالة سريرية في الناتج الإجمالي لاستبيان سانت جورج للجهاز التَّنفسي في الأسبوع 26 قد بلغت 57.8٪ مقارنة بنسبة بلغت 47.6٪ مع العقار المُمَوَّه وبلغت 61.0٪ مع تيوتروبيوم. كانت الاختلافات في معدلات الاستجابة ذات دلالة إحصائية لعملية المقارنة بين عقار سيبري بريزهيلار والعقار

المُمَوَّه (<0.001)، وكذلك بين تيوتروبيوم والعقار المُمَوَّه (القيمة الاحتمالية = 0.004).
في تحليل مجمع للدراستين اللتين امتدتا لـ 6 أشهر ولـ 12 شهرًا، أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا إلى إطالة المدة بشكل ملحوظ حتى أول تفاقم معتدل أو شديد لمرض الانسداد الرئوي المزمن، كما خفض معدل حدوث تفاقم معتدل أو شديد لمرض الانسداد الرئوي المزمن (التفاقمات المعتدلة هي التي تتطلب العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية و/ أو المضادات الحيوية، أما التفاقمات الشَّديدة فهي التي تتطلب دخول المستشفى). كانت نسبة المرضى ممن حدث لديهم تفاقم معتدل أو شديد لمرض الانسداد الرئوي المزمن في التحليلات المجمعة عن 26 أسبوعًا هي 19.8٪ مع استخدام عقار سيبري بريزهيلار مقابل 27,2٪ للعقار المموه، وكان تقييم نسبة الخطورة للوقت ممن لديهم تفاقم معتدل أو شديد 0.64 (نطاق ثقة 95٪: 0.520، 0.799، القيمة الاحتمالية < 0.001] مما يدل على انخفاض الخطورة بنسبة 36٪ مقابل العقار المموه. بالمثل، بلغت نسبة الخطورة المقدرة للزمن حتى حدوث أول تفاقم شديد يُؤدي إلى دخول المستشفى 0.39 [نطاق الثقة 95٪: 0.205، 0.728، القيمة الاحتمالية = 0.003]. في التحليل المجمع

عن الـ 26 أسبوعًا، كان معدل حدوث تفاقم للمرض أقل بشكل ملحوظ إحصائيًّا مع المرضى ممن تم علاجهم بعقار سيبري بريزهيلار بالمقارنة بالمرضى ممن تم علاجهم بالعقار المُمَوَّه؛ حيث بلغت نسبة معدل حدوث التفاقم 0.66 [نطاق الثقة 95٪: 0.525، 0.841، القيمة الاحتمالية < 0.001].

خفضت جرعة عقار سيبري بريزهيلار 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا مقارنة بالعقار المُمَوَّه استخدام دواء الإنقاذ بشكل ملحوظ بمقدار 0.46 بخة يوميًّا (القيمة الاحتمالية = 0.005) على مدى 26 أسبوعًا، وبمقدار 0.37 بخة يوميًّا (القيمة الاحتمالية = 0.039) على مدى 52 أسبوعًا في الدراسة التي امتدت لستة أشهر والدراسة التي امتدت لمدة 12 شهرًا على التوالي.

تمت دراسة تأثير عقار سيبري بريزهيلار في خفض فرط الانتفاخ الحركي والتَّحسن المرتبط به في تحمُّل المجهود البدني في دراسة عشوائية مزدوجة التَّعمية ومُضبطة بعقار مُمَوَّه في 108 مرضى مصابين بالانسداد الرئوي المزمن المعتدل إلى الشديد. حقق عقار سيبري بريزهيلار تأثيره الكامل في تحسين السعة عند الشهيق أثناء المجهود البدني (0.23 لتر) وهو يتسم بتأثير ملحوظ إحصائيًّا على مدة تحمل المجهود البدني بمدة 43 ثانية

(زيادة بنسبة 10٪) بعد الجرعة الأولى. أدى استخدام عقار سيبري بريزهيلار بعد ثلاثة أسابيع إلى تحسُّن مدة تحمُّل المجهود البدني بمقدار 89 ثانية (زيادة بنسبة 21٪) وتزايدت السعة عند الشهيق أثناء المجهود البدني بمقدار 0.20 لتر.

أظهرت قياسات مقياس بورج أنَّ عقار سيبري بريزهيلار يحد من ضيق التَّنفس والشعور بعدم الرَّاحة في الساق. تم أيضًا قياس ضيق التَّنفس عند الاسترخاء باستخدام مؤشر ضيق التَّنفس المؤقت.

الحركيات الدَّوائية

الامتصاص

بعد استنشاق العقار عن طريق الفم باستخدام جهاز استنشاق عقار سيبري بريزهيلار، تم امتصاص جليكوبيرونيوم سريعًا وبلغ ذروة تركيزه في البلازما بعد الجرعة بخمس دقائق.

تم تقدير الإتاحة الحيوية المطلقة لجليكوبيرونيوم المستنشق عن طريق استخدام جهاز استنشاق عقار سيبري

بريزهيلار عند نسبة 40٪ تقريبًا. يعود 90٪ من التَّعرض الجهازي للعقار بعد استنشاقه إلى امتصاص الرئة له، ويعود 10٪ منه إلى امتصاص الجهاز الهضمي للعقار. تم تقدير الإتاحة الحيوية المطلقة لجليكوبيرونيوم باستخدامه عن طريق الفم بـ 5٪.

بعد الاستنشاق المتكرر لمرة واحدة يوميًّا في المرضى المصابين بالانسداد الرئوي المزمن، تم الوصول إلى حالة الاستقرار الخاصَّة بالحركيات الدَّوائية لجليكوبيرونيوم في غضون أسبوع واحد من العلاج. بلغ متوسط تركيز الذروة والتركيز الأدنى لجليكوبيرونيوم في البلازما مع نظام الجرعات اليومية البالغة 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا 166 بيكوجرام/ مللي لتر و8 بيكوجرام/ مللي لتر على التَّوالي. بلغ التَّعرض الجهازي في حالة الاستقرار لجليكوبيرونيوم (المساحة أسفل المنحنى على مدى فترة تلقي الجرعات) نحو 1.4 إلى 1.7 ضعف التَّعرض الجهازي له بعد الجرعة الأولى مع تناوُل جرعة تبلغ 100 و200 ميكروجرام من العقار مرة واحدة يوميًّا.

التوزيع

بلغ حجم توزيع جليكوبيرونيوم في حالة الاستقرار بعد الإعطاء عن طريق الوريد 83 لترًا، وبلغ حجم توزيعه في المرحلة النهائية (Vz)376 لترًا. بلغ حجم التَّوزيع الظاهري في المرحلة النهائية بعد الاستنشاق (Vz/F) 7310 لتر، مما يعكس إزالة أبطأ بكثير بعد الاستنشاق. تراوحت نسبة ارتباط جليكوبيرونيوم ببروتينات البلازما في البشر داخل المختبر من 38٪ إلى 41٪ عند تركيزات تتراوح بين 1 إلى 10 نانوجرام/ مللي لتر. كانت هذه التركيزات أعلى بستة أضعاف على الأقل من متوسط مستويات الذروة في حالة الاستقرار التي تم الوصول إليها في البلازما بنظام جرعات 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا.

الاستقلاب (عملية التمثيل الغذائي)

أظهرت دراسات الاستقلاب داخل المختبر وجود مسارات استقلاب ثابتة لبروميد الجليكوبيرونيوم بين الحيوانات والبشر. لم يتم العثور على مستقلبات خاصَّة بالبشر. لُوحظ حدوث اقتران بالهيدروكسيل مما أنتج

العديد من المستقلبات أحادية وثنائية الهيدروكسيل، وكذلك لُوحظ تحلل مباشر بالماء أدى إلى تكوُّن مشتق حمض الكربوكسيليك (M9).

أظهرت الدراسات داخل المختبر إسهام العديد من النظائر الإنزيمية لسيتوركوم "CYP" في التحول الحيوي التأكسدي لجليكوبيرونيوم. قد يتحفز تحلل العقار بالماء إلى (M9) بواسطة إنزيمات الكُولِينِسْتيراز.

كان متوسط مقدار التَّعرض الجهازي لـ "M9" بعد الاستنشاق مساويًا في الدرجة لمقدار التَّعرض للدَّواء الأصلي. يُعتقد أن مركب M9 يتكون بواسطة التحلل المائي قبل الجهازي للجزء الذي يتم ابتلاعه من جرعة بروميد الجليكوبيرونيوم التي يتم استنشاقها عن طريق الفم و/ أو عن طريق استقلاب المرور الأول نظرًا لأن الدراسات داخل المختبر لم تظهر استقلاب العقار في الرئة؛ ونظرًا لأن "M9" كان ذا أهمية ضئيلة في الدَّورة الدَّموية (يشكل نحو 4٪ من تركيز الذروة والمساحة أسفل المنحنى للعقار الأصلي). بعد الإعطاء عن طريق الوريد، لم يتم اكتشاف سوى كميات طفيفة من مركب "M9" في البول (≤0.5٪ من الجرعة). تم العثور على

مقترنات جليكوبيورنيوم من الجلوكورونيدات و/ أو السلفات في البول لدى البشر بعد الاستنشاق المتكرر للعقار حيث شكلت نحو 3٪ من الجرعة.

تُشير الدراسات حول التَّأثير المثبط داخل المختبر إلى أنَّ بروميد الجليكوبيرونيوم لا يمتلك قدرة ذات صلة على تثبيط CYP1A2، CYP2A6، CYP2C8، CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP2E1، أو CYP3A4/ 5، أو ناقلات ال تَّدفقMDR1، MRP2 أو MXR وناقلات الامتصاص OATP1B1، OATP1B3، OAT1، OAT3، OCT1 أو OCT2.

لم تُشر الدراسات حول تحفيز الإنزيمات داخل المختبر إلى تحفيز ذي دلالة سريرية لأي من النظائر الإنزيمية لسيتوكروم "P450" التي تم اختبارها، أو ناقلة الجلوكورونوسيل-ثنائي فسفات اليوريدين 1A1، أو ناقلات MDRI وMRP2 عن طريق بروميد الجليكوبيرونيوم.

الإزالة

بعد إعطاء بروميد الجليكوبيرونيوم الموسوم بـ [H^3] عن طريق الوريد في البشر، بلغ متوسط التَّخلص من الإشعاع عن طريق البول في غضون 48 ساعة 85٪ من الجرعة. تم اكتشاف كمية أخرى تبلغ 5٪ من الجرعة في العصارة الصفراوية. من ثم، اكتمل التَّوازن الكتلي تقريبًا.

تُشكل إزالة الدَّواء الأصلي عن طريق الكُلى نسبة تتراوح من 60٪ إلى 70٪ تقريبًا من التصفية الإجمالية للجليكوبيرونيوم المتاح جهازيًّا وتشكل عمليات التصفية غير الكلوية للدَّواء نسبة تتراوح من 30 إلى 40٪ تقريبًا. تسهم التصفية عن طريق المرارة في جزء من التَّصفية غير الكلوية، لكن يُعتقد أن أغلب عملية التصفية غير الكلوية يرجع إلى استقلاب العقار.

بعد استنشاق المتطوعين الأصحاء والمرضى المصابين بانسداد رئوي مزمن لجرعات مفردة يومية متكررة بتركيزات تتراوح من 50 إلى 200 ميكروجرام من جليكوبيرونيوم، تراوح متوسط التصفية الكلوية

لجليكوبيرونيوم بين 17.4 إلى 24.4 لتر/ ساعة. يُسهم الإفراز الأنبوبي النشط في إزالة جليكوبيرونيوم عن طريق الكُلى. تم الكشف عن 20٪ من الجرعة في البول في هيئة الدَّواء الأصلي.

انخفضت تركيزات جليكوبيرونيوم في البلازما على مراحل متعددة. كان متوسط العمر النصفي النهائي لإزالة العقار أطول بعد استنشاقه (من 33 إلى 57 ساعة) منه بعد الإعطاء عن طريق الوريد (6.2 ساعة) وبعد التناوُل عن طريق الفم (2.8 ساعة). يُشير نمط إزالة العقار إلى امتصاص العقار بشكل مستمر عبر الرئة و/ أو مرور جليكوبيرونيوم إلى الدَّورة الدَّموية الجهازية عند مرور 24 ساعة على استنشاقه وبعده.

العلاقة الخطية

تزايد التَّعرض الجهازي لجليكوبيرونيوم وإجمالي كميته التي يتم التَّخلص منها عن طريق البول في المرضى المصابين بالانسداد الرئوي المزمن في حالة استقرار الحركيات الدَّوائية بشكل متناسب تقريبًا مع الجرعة على مدى نطاق الجرعات من 50 ميكروجرام إلى 200 ميكروجرام.

الحركيات الدَّوائية في شرائح خاصَّة من المرضى

تحدد وزن الجسم والعمر على أنهما عوامل تُسهم في تباين التَّعرض الجهازي للعقار بين مريض والآخر في تحليل بيانات الحركيات الدَّوائية في شرائح المرضى المصابين بالانسداد الرئوي المزمن. تُشير البيانات إلى أنَّ استخدام عقار سيبري بريزهيلار 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا يمكن أن يُستخدم أيضًا في المرضى الأكبر سنًّا وفي المرضى من كبار السن المصابين بالانسداد الرئوي المزمن وفي جميع فئات وزن الجسم بدون تزايد مخاطره.

لم يكن للنوع والتَّدخين وحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة عند بدء العلاج تأثير يمكن اثباته على التعرض الجهازي.

المرضى المصابون بقصور وظائف الكُلى

يُؤثر قصور وظائف الكُلى على التعرض الجهازي لبروميد الجليكوبيرونيوم. لُوحظ تزايد إجمالي التعرض

الجهازي للعقار بشكل طفيف إلى معتدل (المساحة أسفل المنحنى النهائي) يصل إلى 1.4 ضعف في المصابين بقصور وظائف الكُلى الطفيف إلى المعتدل. لُوحظ تزايد التَّعرض الجهازي بنسبة تصل إلى 2.2 ضعف في الأشخاص المصابين بقصور وظائف الكُلى الشديد أو المرض الكُلوي بمراحله الأخيرة. تم التَّوصل باستخدام تحليل الحركيات الدَّوائية في شرائح المرضى إلى أن عقار سيبري بريزهيلار يمكن أن يُستخدم بالجرعة الموصى بها في مرضى الانسداد الرئوي المزمن المصابين بقصور طفيف إلى معتدل بوظائف الكُلى (معدَّل الترشيح الكبيبي المقدَّر ≤ 30 مللي لتر/دقيقة/ 1.73 متر مربع).

المرضى المصابون بقصور وظائف الكبد

لم يتم إجراء أي دراسات سريرية في المرضى المصابين بقصور وظائف الكبد. تتم إزالة جليكوبيرونيوم بصفة أساسية من الدَّورة الدَّموية عن طريق الكُلى (انظر "الحركيات الدَّوائية").

الأطفال والمراهقون

لم تتم دراسة أمان وفعَّالية عقار سيبري بريزهيلار في الأطفال والمراهقين تحت سن 18 عامًا. لا يُشار باستخدام عقار سيبري بريزهيلار في المرضى من الأطفال.

المرضى من كبار السن

تُشير ألية إزالة العقار ونتائج دراسات الحركيات الدَّوائية لشرائح المرضى إلى عدم ضرورة تعديل الجرعة في المرضى من كبار السن.

العرق

لم تكن هناك اختلافات كبيرة في إجمالي التَّعرض الجهازي بين المرضى اليابانيين والقوقازيين بعد استنشاق بروميد الجليكوبيرونيوم. البيانات المتاحة غير كافية عن الحركيات الدَّوائية في الأصول العرقية أو الأجناس الأخرى.

بيانات الأمان بالمرحلة قبل السريرية

لم تظهر بيانات المرحلة قبل السريرية وجود مخاطر خاصَّة في البشر استنادًا إلى الدراسات التقليدية للأمان الدَّوائي، سُمية الجرعات المتكررة، السُّمية الجينية، احتمالات التَّسرطن، السمية الإنجابية والسمية أثناء طور النمو.

كانت التَّأثيرات التي تمت ملاحظتها خلال الدراسات حول سمية استنشاق جرعات متكررة ترجع إلى تفاقم التَّأثير الدَّوائي المتوقع لبروميد الجليكوبيرونيوم أو التهيج الموضعي الطفيف. شملت هذه التأثيرات تزايدًا طفيفًا إلى معتدل في معدل ضربات القلب في الكلاب وعددًا من التغيرات القابلة للارتداد في الجرذان والكلاب التي ارتبطت بانخفاض الإفرازات من الغدد اللعابية والدمعية والغدة الهاردرية والبلعوم. تم أيضًا وصف حدوث إعتام لعدسة العين لُوحظ في الدراسات المزمنة في الجرذان مع مناهضات مستقبلات المسكارين الأخرى، ويُعد تغيرًا خاصًّا بهذه الفصيلة من الحيوانات وليس له إلا دلالة محدودة على الاستخدام العلاجي في المرضى. شملت النتائج في الجهاز التَّنفسي لدى الجرذان تغيُّرات تنكُّسية/ تجديدية والتهابًا في تجويف

الأنف والحنجرة بما يتوافق مع حدوث تهيج موضعي طفيف. لُوحظت أيضًا حدوث تغيُّرات طلائية طفيفة في الرئتين عند ملتقى الحويصلات الهوائية في الشعيبات في الجرذان، وتعد هذه استجابة تكيفية طفيفة. لُوحظت جميع هذه النتائج عند مستويات التَّعرض الجهازي التي تعتبر متجاوزة لأقصى تعرض جهازي في البشر، ومن ثم فدلالتها محدودة في الاستخدام السريري.

لم تكشف دراسات السمية الجينية أن لبروميد الجليكوبيرونيوم أي قدرة على إحداث طفرات أو على تكسير الصبغيات. لم تظهر دراسات السرطنة في الفئران المحورة وراثيًّا (بالتَّناوُل عن طريق الفم) وفي الجرذان (بالاستنشاق) ما يُشير إلى السرطنة عند مستويات التَّعرض الجهازي (المساحة أسفل المنحنى) التي تفوق بـ53 مرة تقريبًا في الفئران وبـ75 مرة في الجرذان بعد تناول الجرعة القصوى الموصى بها في البشر البالغة 50 ميكروجرام مرة واحدة يوميًّا.

لا تُشير البيانات المنشورة عن بروميد الجليكوبيرونيوم إلى حدوث أي سمية إنجابية. لم يكن لعقار سيبري بريزهيلار تأثير ماسخ في الجرذان أو الأرانب بعد استنشاقه. لم تُشر الدراسات الخاصَّة بالإنجاب في الجرذان

والبيانات الأخرى في الحيوانات إلى مشاكل متعلقة بالخصوبة في الذكور أو الإناث أو في نمو الجنين قبل أو بعد الولادة.

لم يعبر بروميد الجليكوبيرونيوم ومستقلباته بشكل ملحوظ الحاجز المشيمي في الفئران والأرانب والكلاب الحوامل. يمر بروميد جليكوبيرونيوم (بما في ذلك مستقلباته) إلى لبن أمهات الجرذان المرضعات ووصل إلى تركيزات أعلى بعشرة أضعاف في لبن الأم عن تركيزه في الدَّم في الجرذان الحوامل.

معلومات أخرى

عُمر التَّخزين لا يُستخدم بعد انتهاء تاريخ الصلاحية (EXP =) المطبوع على العبوة. احتياطات خاصة بالتَّخزين

يُحفظ بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال.

يُرجى الحفظ داخل العبوة الأصلية لحمايته من الرطوبة. لا يُخزَّن في درجة حرارة تتعدى 30 درجة مئوية.

إرشادات الاستخدام والمناولة

انظر "الجرعة/ طريقة الاستعمال" للمعلومات حول الاستعمال/ الاستخدام الصحيح للمنتج. التَّعليمات المفصلة الخاصَّة بالاستخدام مدرجة في المعلومات الخاصَّة بالمريض. يجب أن يستخدم المرضى جهاز استنشاق عقار سيبري بريزهيلار الموجود بكل عبوة.

أحجام العبوة

تكون أحجام العبوات محددة بحسب الدولة.

جهة التَّصنيع

انظر العبوة المطوية.

تمت آخر مراجعة للمعلومات في:

نوفمبر 2016

® = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما إيه جي، بازل، سويسرا

هذا منتج دوائي

- الدَّواء منتج يُؤثر على صحتك وتناوله على نحو مخالف للتَّعليمات يُعرضك للخطر.
- اتبع وصفة الطبيب بدقة وطريقة الاستخدام وتعليمات الصيدلي الذي باعك الدَّواء.
- الطبيب والصيدلي هما خبيران في الأدوية وفوائدها ومخاطرها.
- لا توقف من تلقاء نفسك فترة العلاج التي تم وصفها لك.

- لا تكرر نفس الوصفة الطبية دون استشارة طبيبك.

تُحفَظ جميع الأدوية بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

7

اثقب الكبسولة:

امسك البخاخة في وضع رأسي بحيث يكون المبسم متجهاً إلى أعلى.

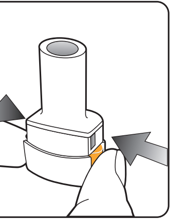
اضغط كلا الزرين بقوة معاً في وقت واحد. سوف تسمع صوت “**نقرة**” عندما تُثقب الكبسولة.

لا تضغط على أزرار الثقب أكثر من مرة.

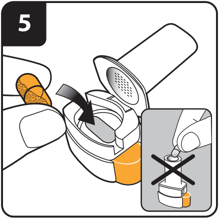
6

أغلق البخاخة:

اغلق البخاخة تماماً. سوف تسمع صوت “**نقرة**” عندما تُغلَق تماماً.

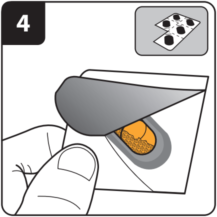


لات دائماً داخل نفطات الشريط
الاستعمال مباشرة.
سولة من نفطة الشريط.



أدخل الكبسولة:

ضع الكبسولة في حجرة الكبسولة.
لا تضع الكبسولة إطلاقاً في المبسم مباشرة.

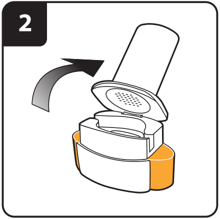


أخرج كبسولة سيبري:

يجب أن تُحفَظ الكبسول
ويتم إخراجها فقط قبل
بأيدي جافة، أخرج الكبس
لا تبلع كبسولة سيبري.

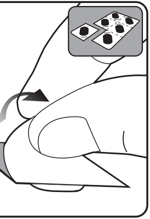
جهِّز الكبسولة:

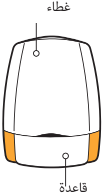
افصل واحدة من نفطات الكبسولات من شريط الكبسولات بأن تقطعها على طول الثقوب.
خذ نفطة واحدة وقشِّر الظهارة الواقية لإخراج الكبسولة.
لا تدفع الكبسولة عبر الرقاقة المعدنية.



افتح البخاخة:

امسك قاعدة البخاخة بإحكام وأمل المبسم لفتح البخاخة.





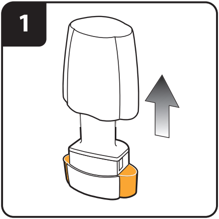
البخاخة

كبسولات سيبري بريزهيلار مع أي بخاخة

التخلص من الأدوية والبخاخات التي يتم

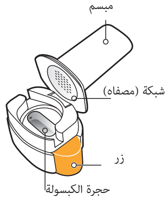
للاستنشاق.

كيف تستعمل بخاختك



انزع الغطاء

تقرأ هذه التعليمات



قاعدة البخاخة

شريط الكبسولات

استعمل فقط بخاخة سيبري بريزهيلار الموجودة في هذه العبوة. لا تستعمل أخرى، ولا تستعمل بخاخة سيبري بريزهيلار لأخذ كبسولات أي دواء آخر.

تخلص من البخاخة بعد استعمالها لمدة 30 يوماً. اسأل الصيدلي عن طريقة الاستغناء عنها.

لا تبلع كبسولات سيبري بريزهيلار. المسحوق الموجود بداخل الكبسولات هو

تعليمات عن استعمال بخاخة سيبري بريزهيلار

هذا الجزء من النشرة يشرح لك كيف تستعمل بخاخة سيبري بريزهيلار وكيف تعتني بها. برجاء أن بعناية وأن تلتزم بها.

انظر أيضاً البند **3. كيف تستعمل سيبري بريزهيلار** من هذه النشرة.

إذا كانت لديك أي أسئلة، **اسأل طبيبك أو الصيدلي**.

عبوة سيبري بريزهيلار الخاصة بك

تحتوي العبوة الواحدة من سيبري بريزهيلار على:

- بخاخة واحدة سيبري بريزهيلار
- شريط واحد أو أكثر يحتوي على كبسولات سيبري بريزهيلار للاستعمال في البخاخة

أن تنظف بخاختك، امسح المبسم من الداخل ومن الخارج بقطعة من القماش
أي بقايا من المسحوق. حافظ على البخاخة جافة.

ك. إذا حدث ذلك فربما تشعر بهذه
تمزق الكبسولة إذا تم ثقب الكبسولة

لا تغسل إطلاقاً بخاختك بالماء. إذا أردت
النظيف، الجاف، الخالي من النسالة لإزالة

في أحيان قليلة، قد تمر قطع صغيرة جداً من الكبسولة عبر المصفاة وتدخل إلى فم
القطع على لسانك. هذه القطع غير ضارة إذا تم بلعها أو استنشاقها. تزداد احتمالات
أكثر من مرة (الخطوة 7).

كيف تنظف بخاختك

سيبري بريزهيلار.

اخة سيبري بريزهيلار الموجودة في هذه العبوة.

لات سيبري بريزهيلار في الشريط، ولا تخُرجها إلا قبل الاستعمال مباشرة.

سولة سيبري بريزهيلار مباشرة في مبسم بخاخة سيبري بريزهيلار.

ار الثقب أكثر من مرة.

مبسم بخاخة سيبري بريزهيلار.

لضغط قبل الاستنشاق.

خاخة سيبري بريزهيلار بالماء. حافظ عليها جافة. انظر أدناه «**كيف تنظف بخاختك**».

خاخة سيبري بريزهيلار.

خة سيبري بريزهيلار الجديدة المرفقة بعبوتك الجديدة من دواء سيبري بريزهيلار.

ت في بخاخة سيبري بريزهيلار.

ة سيبري بريزهيلار وكبسولات سيبري بريزهيلار في مكان جاف.

أخرج الكبسولة:

بعد أن تنتهي من أخذ جرعتك اليومية من سيبري بريزهيلار، افتح المبسم مرة أخرى، وأخرج الكبسولة الفارغة بأن تقلبها من حجرة الكبسولة إلى الخارج، وتخلص منها. أغلق البخاخة وأعد الغطاء إلى موضعه.
لا تخزن الكبسولات في بخاخة سيبري بريزهيلار.

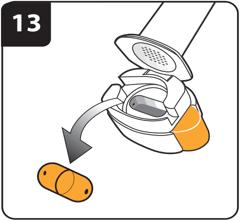
لا تبلع كبسولات
استعمل فقط بخا
احفظ دائماً كبسو
لا تضع إطلاقاً كب
لا تضغط على أزر
لا تنفخ إطلاقاً في
أطلق دائماً أزرار ا
لا تغسل إطلاقاً ب
لا تفكك إطلاقاً بخ
استخدم دائماً بخا
لا تخزن الكبسولا
احفظ دائماً بخاخ

معلومات إضافية

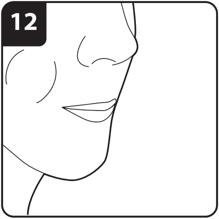
اسك لمدة 5-10 ثوان على الأقل أو
بدون إجهاد، وفي هذه الأثناء أخرج
ثم أخرج هواء الزفير.
هل يوجد أي مسحوق متبقي في
هناك مسحوق متبقي في الكبسولة،
ر الخطوات 9 إلى 12. معظم الناس
الكبسولة بالاستنشاق مرة واحدة أو

علون أحياناً لفترة قصيرة بعد استنشاق
لك معك، لا تقلق، طالما أن الكبسولة
قد أخذت الجرعة الكاملة.

13



تذكر:



اكتم أنفاسك:

استمر في كتم أنف
لأطول فترة ممكنة
البخاخة من فمك.
افتح البخاخة لترى
الكبسولة. **إذا كان**
اغلق البخاخة وكر
قادرون أن يفرغوا
مرتين.

بعض الأشخاص يس
الدواء. إذا حدث ذ
فارغة، فإنك تكون

ملحوظة:

بينما تأخذ هواء الشهيق من البخاخة، فإن الكبسولة تدور داخل الحجرة وسوف تسمع صوت دورانها. سوف تشعر بنكهة حلوة أثناء مرور الدواء إلى رئتيك.

إذا لم تسمع صوت الدوران، ربما تكون الكبسولة محشورة في حجرة الكبسولة. إذا حدث ذلك، افتح البخاخة وحرّر الكبسولة بحذر بأن تطرق على قاعدة البخاخة. **لا تضغط على أزرار الثقب لتحرير الكبسولة.** كرر الخطوتين 9 و 10 إذا لزم الأمر.

1

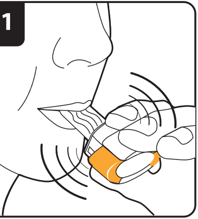
استنشق الدواء:

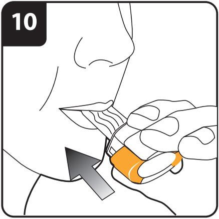
قبل أن تأخذ هواء الشهيق:

امسك البخاخة كما هو موضح في الصورة، بحيث يصبح الزرين إلى اليسار واليمين (وليس إلى أعلى وأسفل).

ضع المبسم في فمك، وأغلق شفتيك بإحكام حول المبسم.

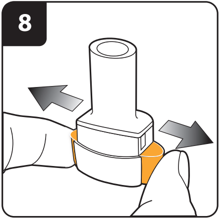
استنشق الهواء من الفم بسرعة ولكن بثبات، وبأعمق ما في استطاعتك. **لا تضغط على أزرار الثقب.**





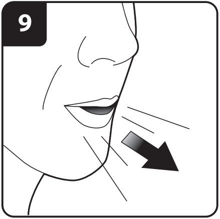
الزفير بالكامل.

8



اطلق الأزرار تماماً.

9



أخرج هواء الزفير:

قبل أن تضع المبسم في فمك، أخرج هواء

لا تنفخ إطلاقاً في المبسم.