احتياطات خاصة للتَّخزين

يُحفظ بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال.

يخزن في العبوة الأصلية مع الحماية من الضوء. لا تقم بالتَّخزين في درجة حرارة تتعدى 30 درجة مئوية.

إرشادات الاستخدام والمناولة

يتوفر محلول الحقن في أمبول زجاجي سعة 1 مللي لتر.

لضمان إعطاء المُنتَج بشكل صحيح، يجب أن يوضح الطبيب أو أخصائي رعاية صحية آخر للمريض كيفية استخدام عقار سيجنيفور من الأمبول. يُرجى الرجوع إلى نشرة العبوة (معلومات المريض) للحصول على مزيد من الإرشادات الخاصة باستخدام عقار سيجنيفور من الأمبول.

احتياطات خاصة للتَّخلص من المنتج

يجب التَّخلص من أي منتج لم يتم استخدامه أو أية مخلفات وفقًا للمتطلبات المحلية.

أحجام العبوات

أمبولات تحتوي على 0.3 مجم: عبوات بها 30 أمبول (5 صناديق تحتوي على 6 أمبولات)

أمبولات تحتوي على 0.6 مجم: عبوات بها 30 أمبول (5 صناديق تحتوي على 6 أمبولات)

أمبولات تحتوي على 0.9 مجم: عبوات بها 30 أمبول (5 صناديق تحتوي على 6 أمبولات)

يكون حجم العبوة محددًا بحسب الدَّولة.

تعليمات عن استعمال سيجنيفور

يتم إعطاء سيجنيفور باستخدام سرنجات وإبر حقن معقمة للاستعمال مرة واحدة.

سيقوم طبيبك أو الممرضة بتعليمك كيفية استعمال أمبولات سيجنيفور. ولكن قبل استعمال الأمبولة، برجاء أن تقرأ المعلومات التالية بعناية. إذا كنت غير متأكد من طريقة إعطاء الحقنة، أو إذا كانت لديك أي أسئلة، برجاء أن تسأل طبيبك أو الممرضة طلباً للمساعدة.

يتم تخزين أمبولات سيجنيفور طبقاً لشروط التخزين المذكورة على العلبة.

معلومات هامة خاصة بالأمان

تحذير: احفظ الأمبولات بعيداً عن متناول أيدي الأطفال. ما تحتاجه لإعطاء نفسك الحقنة تحت الجلد

1– أمبولة سيجنيفور
2– مسحات كحول أو ما يماثلها
3– سرنجة معقمة
4– إبرة معقمة
5– وعاء للتخلص من الأدوات الحادة أو أي وعاء آخر صلب ومغلق للتخلص من النفايات.

موضع الحقن

موضع الحقن هو المكان في جسمك الذي ستعطي لنفسك فيه الحقنة. يتم إعطاء سيجنيفور بالحقن تحت الجلد. هذا يعني أنه يتم حقنه من خلال إبرة قصيرة في النسيج الدهني الذي يقع تحت الجلد مباشرة. الفخذان والبطن هي أماكن جيدة لإعطاء الحقنة تحت الجلد. تجنب التهاب وتهيج الجلد بأن تختار في كل مرة مكاناً مختلفاً عن المكان السابق. يجب أيضاً أن تتجنب الحقن في الأماكن الملتهبة أو التي بها تهيج في الجلد.

الاستعداد

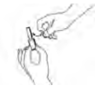
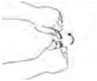
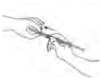
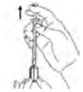
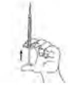
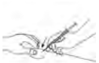
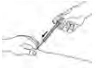
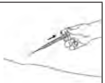
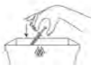
- عندما تصبح مستعداً لإعطاء نفسك الحقنة، اتبع بدقة الخطوات المذكورة أدناه: اغسل يديك جيداً بالصابون والماء. في كل مرة عندما تعطي نفسك الحقنة استعمل دائماً إبرة وسرنجة جديدة للاستعمال مرة واحدة.
- استعمل السرنجات والإبر مرة واحدة فقط. لا تشارك **على الإطلاق** استعمال الإبر والسرنجات مع أي شخص آخر.
- أخرج الأمبولة من العلبة. افحص الأمبولة بعناية. **لا تستعملها** إذا كانت مكسورة أو إذا كان السائل بداخلها يبدو غائماً أو يحتوي على شوائب. في جميع هذه الحالات، قم بإعادة العبوة بأكملها إلى الصيدلية.

راجع تاريخ انتهاء الصلاحية والجرعة:

راجع تاريخ انتهاء الصلاحية (EXP) المذكور على العلبة الورقية وعلى ملصق الأمبولة، وتأكد من أن هذه هي الجرعة التي وصفها لك طبيبك.

لا تستعمل الدواء إذا كانت صلاحيته قد انتهت، أو إذا كانت الجرعة غير صحيحة. في كلتا هاتين الحالتين، قم بإعادة العبوة بأكملها إلى الصيدلية.

كيف تقوم بحقن سيجنيفور

	قبل أن تبدأ بالخطوة 1، قم بتنظيف موضع الحقن الذي اخترته بمسحة من الكحول. **الخطوة** 1: محلول سيجنيفور المخصص للحقن معبأ في أمبولة سهلة الكسر. اطرق بإصبعك برفق على الأمبولة لضمان عدم وجود سائل في الغطاء عند فتح الأمبولة.
	**الخطوة** 2: افتح الأمبولة بأن تكسر الجزء العلوي منها عند الخط المحدد على عنق الأمبولة. بمجرد فتح الأمبولة، ضعها في وضع رأسي على سطح نظيف ومسطح.
	**الخطوة** 3: امسك السرنجة المعقمة وثبت فيها الإبرة. انزع غطاء الإبرة.
	**الخطوة** 4: ضع الإبرة في الأمبولة واسحب المكبس لسحب محتويات الأمبولة بأكملها إلى السرنجة.
	**الخطوة** 5: امسك السرنجة في إحدى يديك بين إصبعين مع وضع الإبهام في أسفل المكبس. اطرق على السرنجة برفق بأصابعك لإخراج فقاعات الهواء. تأكد من عدم وجود فقاعات هوائية في السرنجة بأن تضغط على المكبس إلى أن تظهر أول نقطة على طرف الإبرة. لا تدع الإبرة تلامس أي شيء. أنت الآن مستعد لإعطاء نفسك الحقنة.
	**الخطوة** 6: امسك برفق ثنية من الجلد في موضع الحقن، وامسك الإبرة بزاوية 45 درجة تقريباً (كما هو مبين في الصورة) وأدخلها في موضع الحقن. اسحب المكبس قليلاً للتأكد من عدم الدخول في وعاء دموي. إذا رأيت دماً في السرنجة، أخرج الإبرة وأدخلها في موضع حقن مختلف.
	**الخطوة** 7: مع الاستمرار دائماً في مسك الجلد، اضغط المكبس ببطء إلى أسفل على طول مسافته إلى أن يتم حقن المحلول بأكمله. استمر في الضغط على المكبس وامسك السرنجة في موضعها لمدة 5 ثوان.
	**الخطوة** 8: أطلق ببطء ثنية الجلد وأخرج الإبرة برفق. أعد الغطاء على الإبرة.
	**الخطوة** 9: تخلص فوراً من السرنجة والإبرة المستخدَمتين بإلقائهما في وعاء للتخلص من الأدوات الحادة أو أي وعاء آخر صلب ومغلق للتخلص من النفايات. أي جزء غير مستخدَم من المستحضر أو أي مواد نفايات يجب التخلص منها طبقاً للمتطلبات المحلية.

جهة التَّصنيع

نوفارتس فارما شتاين شركة مساهمة، شتاين، سويسرا

مالك حق التسويق

نوفارتس فارما سويسرا شركة مساهمة، ريش، سويسرا

تمت آخر مراجعة للمعلومات في

أغسطس 2013

® = علامة تجارية مسجلة
شركة نوفارتس فارما إيه. جي. بازل. سويسرا

هذا منتج دوائي

- الدَّواء منتج يُؤثر على صحتك وتناوله على نحو مخالف للتعليمات يُعرضك للخطر.
- اتبع الوصفة الطبية 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

حققت الدراسة هدف الفعالية الرئيسي في مجموعة العلاج بجرعة 0.9 مجم مرتين يوميًا، حيث كان الحد الأدنى لنطاق الثقة 95٪ أكبر من الحد 15٪ المحدد مسبقًا. ومع ذلك، بدت هذه الاستجابة في مجموعة العلاج بـ 0.9 مجم مرتين يوميًا أعلى بالنسبة للمرضى الذين كان لديهم متوسط الكورتيزول الحرِّ في البَول أقل عند بدء الدراسة. في كلتا مجموعتي العلاج بالجرعتين أدى عقار سيجنيفور إلى حدوث انخفاض ملحوظ وسريع في متوسط الكورتيزول الحرِّ في البَول بعد شهر واحد، واستمرت تلك الانخفاضات على مدار فترة العلاج. كان معدل الاستجابة بعد مرور 12 شهرًا مماثلًا لمعدل الاستجابة بعد مرور 6 شهور، حيث بلغ 13.4٪ و25.0٪ في مجموعتي العلاج بجرعة 0.6 مجم و0.9 مجم مرتين يوميًا، على التَّوالي. مثلت معدلات الاستجابة المضبطة كليًّا وجزئيًّا بعد مرور 6 شهور 34٪ (0.6 مجم مرتين يوميًّا) و41٪ (0.9 مجم مرتين يوميًّا) من المرضى الذين تم توزيعهم عشوائيًّا (المضبطة: الكورتيزول الحرِّ في البَول ≤1.0 مرة الحد الأقصى للقيم الطبيعية، المضبطة جزئيًّا: الكورتيزول الحرِّ في البَول >1.0 مرة الحد الأقصى للقيم الطبيعية، ولكن مع انخفاض يبلغ ≥50٪ في الكورتيزول الحرِّ في البَول). المرضى الذين لم يتم التَّحكم في المرض لديهم في كل من الشهرين 1 و2 ظلوا كذلك على الأرجح (بنسبة 90٪) عند الشهر 6 و12.

تم ملاحظة انخفاض ملحوظ في متوسط مستويات الكورتيزول الحرِّ في البَول في كلتا مجموعتي العلاج. بعد مرور 6 شهور كان وسيط النسبة المئوية للانخفاض في مستويات الكورتيزول الحرِّ في البَول 47.9٪ في كلتا مجموعتي العلاج (0.6 مجم و0.9 مجم مرتين يوميًّا)، وبعد مرور 12 شهرًا بلغت النسبة المئوية للانخفاض في الكورتيزول الحرِّ في البَول 67.6٪ و62.4٪ في مجموعتي العلاج بـ 0.6 مجم و0.9 مجم مرتين يوميًّا، على التَّوالي.

تمت ملاحظة انخفاضات ذات دلالة سريرية في ضغط الدَّم الانبساطي والانقباضي أثناء الجلوس ومؤشر كتلة الجسم والكوليسترول الكلي في كلتا مجموعتي العلاج بالجرعتين بعد مرور 6 شهور. كما تمت ملاحظة اتجاهات متماثلة بعد مرور 12 شهرًا، بالإضافة أيضًا إلى الانخفاض في الدهون الثلاثية في الدَّم في تلك النقطة الزمنية.

وبعد مرور 6 شهور حدثت تغييرات جيدة في احمرار الوجه والوسادات الدهنية بالظهر وفَوقَ التُّرْقُوَة ووسيط درجات قياس كوشينج لجودة الحياة العام لدى ثلث المرضى في كلتا مجموعتي العلاج بالجرعتين.

الحركيات الدَّوائية

الامتصاص

يتم امتصاص باسيريوتيد بشكل سريع وكامل بعد الحقن تحت الجلد، ويصل إلى ذروة تركيزاته في البلازما خلال 0.25–0.5 ساعة. يكون تركيز الذروة والمساحة أسفل المنحنى متناسبين مع الجرعة تقريبًا بعد كل من الجرعات المتعددة والمفردة.

التوزيع

يبلغ حجم توزيع باسيريوتيد >100 لتر. يتواجد باسيريوتيد بشكل أساسي في البلازما (91٪). ويكون ارتباطه ببروتينات البلازما معتدلا (88٪) ولا يعتمد على التركيز.

من المحتمل أن يكون باسيريوتيد من ركائز البروتين السكري بي، إلا أنه لم تتم دراسته للتحقق من قدرته على اختراق السائل النخاعي.

الأيض (عملية التمثيل الغذائي/ الاستقلاب)

اتضح أن باسيريوتيد ثابت استقلابيًّا بدرجة عالية في الجسيمات الخلوية الصغيرة للكلى والكبد في البشر.

يُظهر باسيريوتيد تصفية منخفضة لدى المتطوعين الأصحاء (6.7 لتر/ ساعة) والمرضى المصابين بمرض كوشينج (3.8 لتر/ ساعة). ويتميز بطول عمره النصفي الفعال (العمر النصفي حوالي 12 ساعة) لدى المتطوعين الأصحاء.

الإزالة

تتم إزالة باسيريوتيد كما هو بشكل أساسي عبر التصفية الكبدية (الإفراز في المرارة) وعبر الكلى ولكن بدرجة صغيرة فقط. تم التَّخلص من 55.9 ± 6.63٪ من الباسيريوتيد المُشِع خلال أول 10 أيام بعد إعطاء الجرعة، بما في ذلك 48.3 ± 8.16٪ من النشاط الإشعاعي في البراز و7.63 ± 2.03٪ في البول.

شرائح خاصة من المرضى

المرضى من كبار السن

تُعد البيانات عن المرضى المصابين بمرض كوشينج الذين تتجاوز أعمارهم 65 عامًا محدودة غير أنها لا تُشير إلى أية اختلافات ذات دلالة سريرية فيما يتعلق بالأمان والفعالية مقارنة بالمرضى الأصغر سنًّا.

الأطفال

لم يتم إجراء دراسات على الأطفال.

المرضى المصابون بقصور وظائف الكُلى

لم يتم إجراء دراسات سريرية على المرضى المصابين بقصور وظائف الكلى.

المرضى المصابون بقصور وظائف الكبد

في دراسة سريرية شارك فيها مرضى يعانون من قصور في وظائف الكبد (شايلد-بيو "أ" أو "ب" أو "ج")، لم تكن هناك تعرُّضات مرتفعة بشكل ملحوظ إلا لدى المشاركين الذين يعانون من قصور كبدي معتدل إلى شديد (شايلد-بيو "ب" أو "ج") مقارنة بالمرضى الذين لديهم وظائف الكبد طبيعية. بعد تصحيح تأثير المتغير (العمر ومؤشر كتلة الجسم والأَلْبُومين)، زادت المساحة أسفل المنحنى من الوقت صفر إلى ما لا نهاية بنحو 60٪ إلى 79٪ وزاد تركيز الذروة بنحو 67٪ إلى 69٪ وانخفضت تصفية البلازما الظاهرية بنحو 37٪ و44٪ مقارنة بمجموعة الضبط.

البيانات الدِّيموغْرافِية

تُشير تحليلات الحركيات الدَّوائية لشريحة المرضى الخاصة بعقار سيجنيفور إلى أن العرق والجنس لا يؤثران على مُعامِلات الحركيات الدَّوائية.

بيانات الأمان بالمرحلة ما قبل السريرية

تضمنت دراسات الأمان غير السريرية: الأمان الدوائي، والتَّسمم بالجرعة المتكررة، والسمية الجينية، والسرطنة، والسمية التناسلية، والسمية المتعلقة بالنمو. كانت معظم النتائج في دراسات السمية المتكررة قابلة للارتداد ومنسوبة إلى خصائص باسيريوتيد الدَّوائية. أما النتائج الرئيسية فكانت عبارة عن انخفاض وزن الغدة النخامية وكثرة خلايا اليُوزينِيَّات الناتجة عن خلايا المُنَمِّيَة الجَسَدِيَّة (الجرذان) أو زيادة خلايا الملونات الحمضية في الغدة النخامية (القرود)، تثبيط زيادة وزن الجسم والنمو (بما في ذلك نمو العظام في القوارض)، انخفاض وزن الكبد وزيادة مستويات إنزيمات الكبد (القوارض)، وانخفاض خلوية الأعضاء المعنية بتكوين الدَّم. تمت ملاحظة الآثار في الدراسات غير السريرية بشكل عام عند مستويات تعرض مماثلة للحد الأقصى للتَّعرض بالجرعات العلاجية لدى البشر أو أكبر منها.

في دراسات الأمان الدَّوائي، لم يكن لباسيريوتيد أية آثار جانبية على وظائف القلب والأوعية الدموية أو الجهاز التَّنفسي. تمت ملاحظة انخفاضات في النَّشاط السلوكي والعام في الفئران بجرعة بلغت 12 مجم/ كجم، تعادل 32 مرة الجرعة القصوى الموصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم.

اتضح أن باسيريوتيد لم يكن سامًّا جينيًّا في اختبارين للسمية الجينية داخل المُخْتَبَر (اختبار أميس واختبار تشوه الكروموسومات في الخلايا الليمفاوية الطرفية في البشر). ولم يكن باسيريوتيد سامًّا جينيًّا في اختبار النواة الدقيقة على الأحياء من الجرذان بجرعات وصلت إلى 50 مجم/ كجم، حوالي 250 مرة أقصى جرعة علاجية موصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم.

لم تفصح دراسات السرطنة التي أجريت على الجرذان والفئران المعدلة وراثيًّا عن أية إمكانية لإحداث سرطان.

في دراسات نمو الجنين التي أجريت على الجرذان والأرانب، لم يكن باسيريوتيد ماسخًا عند الجرعات السامة للأمهات (ما يعادل 10 [جرذان] و1 [أرانب] مجم/ كجم/ يوم) مؤديًا إلى تعرضات (المساحة أسفل المنحنى خلال 0 إلى 24 ساعة) تبلغ 145 [في الجرذان] و6.5 [في الأرانب] مرة التَّعرض عند أقصى جرعة موصى بها للبشر. عند إعطاء 10 مجم/ كجم/ يوم للجرذان، زاد معدّل تكرار الارتشافات الإجمالي/ المبكر والتفاف الأطراف بشكل غير طبيعي. عند إعطاء الأرانب 5 مجم/ كجم/ يوم (تعادل 40 مرة التَّعرض عند أقصى جرعة موصى بها للبشر)، تمت ملاحظة ارتفاع في حدوث حالات الإجهاض وانخفاض أوزان المواليد وتغييرات هيكلية. تمت ملاحظة حدوث انخفاض في أوزان المواليد وتأخر التحام العظام عند إعطاء 1 مجم/ كجم/ يوم (6.5 مرات التَّعرض عند أقصى جرعة موصى بها للبشر). في دراسة قبل الولادة وبعد الولادة على الجرذان، لم يكن لباسيريوتيد تأثير على المخاض أو الولادة بجرعات وصلت إلى 10 مجم/ كجم/ يوم (52 مرة أقصى جرعة موصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم). يُفرَز باسيريوتيد في لبن الأم. تم ملاحظة حدوث تأخر في النمو الفسيولوجي في المواليد عند إعطاء 2 مجم/ كجم/ يوم (10 مرات أقصى جرعة موصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم). بعد الفطام، كانت زيادة وزن الجسم في صغار الجرذان الذين تعرضوا لباسيريوتيد مماثلًا لمجموعة الضبط، مما يُشير إلى قابلية الارتداد. لم يُؤثر باسيريوتيد على خصوبة الذكور من الجرذان بجرعات وصلت إلى 10 مجم/ كجم/ يوم (52 مرة أقصى جرعة موصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم). أظهرت الدراسات التي أُجريَت على الحيوانات أن خصوبة إناث الجرذان قد انخفضت مع جرعات يومية بلغت 0.1 مجم/ كجم/ يوم (0.6 مرة أقصى جرعة موصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم)، ويظهر ذلك جليًّا في انخفاض عدد مرات حدوث الحمل ومواقع الغرس. تم ملاحظة انخفاض عدد الأجسام الصفراء واضطراب الدورات أو اللادَوْرَوِيّة عند إعطاء 1 مجم/ كجم/ يوم (5 مرات أقصى جرعة موصى بها للبشر، بحسب مساحة سطح الجسم).

معلومات أخرى

عدم التوافق

لم يتم إنشاء أية بيانات حول التَّوافق مع منتجات أخرى. يجب استخدام باسيريوتيد محلول للحقن دون تخفيف مع مراعاة عدم خلطه مع منتجات دوائية أخرى.

التَّناول

يتم إعطاء عقار سيجنيفور عن طريق الحقن الذاتي تحت الجلد. يجب أن يوضح الطبيب أو أخصائي الرعاية الصحية للمرضى كيفية حقن عقار سيجنيفور تحت الجلد.

نُشير إلى أنه لا بد من تفادي الحقن المتكرر خلال فترة زمنية قصيرة في نفس موضع الحقن أو بالقرب منه. كما يجب تفادي المواضع التي تظهر عليها علامات تهيج أو التهاب. مواضع الحقن المفضلة هي الفخذين والبطن (باستثناء السرة ومحيط الخصر).

عمر التَّخزين

لا يُستخدم بعد انتهاء تاريخ الصلاحية (EXP) المطبوع على العبوة.

والأرانب أن باسيريوتيد يضر بالجنين عند مستويات التَّعرض العلاجية (انظر "بيانات الأمان بالمرحلة قبل السريرية"). ولكن دراسات السمية التناسلية على الحيوانات لا تعد دائمًا دليلًا على الاستجابة في البشر. لذا، لا يجب استخدام عقار سيجنيفور أثناء الحمل إلا إذا كانت هناك ضرورة ملحة له.

الرضاعة الطبيعية

من غير المعروف ما إذا كان يتم إفراز باسيريوتيد في لبن الأم أم لا. أوضحت الدراسات التي أجريت على الجرذان إفراز باسيريوتيد في لبن الأم (انظر "بيانات الأمان بالمرحلة قبل السريرية"). نظرًا لأنه لا يمكن استبعاد وجود مخاطرة على الأطفال الرضع، فلا يجب على المريضات إرضاع أطفالهن أثناء العلاج بعقار سيجنيفور.

التَّأثير في القدرة على القيادة واستخدام الآلات

ليس لباسيريوتيد تأثير في القدرة على القيادة أو استخدام الآلات.

الآثار الجانبية

خضع مرضى مصابون بمرض كوشينج ويبلغ عددهم الإجمالي 201 مريضًا للعلاج بعقار سيجنيفور في دراسات المرحلة الثانية والثالثة. كان ملف التَّحمل متماشيًا مع فئة مضاهئ سوماتوستاتين، إلا فيما يتعلق بحدوث نقص الكورتيزول في الدَّم ودرجة فرط سكر الدَّم.

ترتبط البيانات الموضحة أدناه بـ162 مريضًا مصابين بمرض كوشينج كانوا يخضعون للعلاج بعقار سيجنيفور 0.6 مجم أو 0.9 مجم مرتين يوميًا في دراسة المرحلة الثالثة. كان كل من معدّل تكرار الآثار الجانبية وشدتها متماثلًا في كلتا مجموعتي العلاج بالجرعتين. كانت معظم الآثار من الدرجة 1 أو 2 (57.4٪). تمت ملاحظة آثار جانبية من الدرجة 3 و4 لدى 35.8٪ و2.5٪ من المرضى، على التوالي، وكان معظمها مرتبط بفرط سكر الدَّم. كانت الآثار الجانبية الشائعة جدًّا (معدل الحدوث >10٪) هي: الإسهال، والغثيان، وألم بالبطن، وتكون الحصوات المرارية، وفرط سكر الدَّم، ومرض السكري، والتَّعَب، وارتفاع الهيموجلوبين السكري HbA1c.

تم رصد الآثار الجانبية التَّالية في دراسات سريرية على باسيريوتيد، وهي مدرجة أدناه وفقًا لاصطلاحات القاموس الطبي للأنشطة التنظيمية MedDRA.

تُحدد معدلات التكرار على النحو التالي: *شائعة جدًا (≤1\10)، شائعة (≤1\100 إلى <1\10)، غير شائعة (≤1\1000 إلى <1\100).*

الآثار الجانبية مرتبة ترتيبًا تنازليًا وفقًا لدرجة الخطورة ضمن كل مجموعة من معدلات التكرار.

اضطرابات الغدد الصماء

شائعة: قُصورُ قِشْوَةِ الكُظْر.

اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية

شائعة جدًّا: فرط سكر الدَّم، مرض السكري.

شائعة: مرض السكري من النوع 2، انخفاض الشهية.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائعة: صداع.

اضطرابات القلب

شائعة: بطء ضربات القلب الجيبي، إطالة فترة QT.

اضطرابات الجهاز الهضمي

شائعة جدًّا: إسهال، غثيان، ألم في البطن.

شائعة: قيء، ألم أعلى البطن.

اضطرابات الكبد والقنوات المرارية

شائعة جدًّا: حصوات مرارية.

اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد

شائعة: ثعلبة.

اضطرابات الأوعية الدموية

شائعة: انخفاض ضغط الدَّم.

اضطرابات الدَّم والجهاز اللمفاوي:

غير شائعة: فقر الدَّم (أنيميا).

الاضطرابات العامة والحالات المتعلقة بموضع التناول

شائعة جدًّا: تفاعلات في موضع الحقن، تَعَب.

الفحوصات

شائعة جدًّا: ارتفاع الهيموجلوبين الجليكوزيلي.

شائعة: ارتفاع إنزيم ناقلة جاما الجلوتاميل، ارتفاع ناقِلَة الأَمينِ الأَلانينية، ارتفاع الليباز، ارتفاع الجلوكوز في الدَّم، ارتفاع الأميلاز في الدَّم، ارتفاع زمن البروثرومبين.

الجرعة الزائدة

لم يتم الإبلاغ عن حالات جرعة زائدة بين المرضى الذين تم إعطاؤهم باسيريوتيد حقنًا تحت الجلد. تم إعطاء جرعات تصل إلى 2.1 مجم مرتين يوميًا لمتطوعين أصحاء، مما أدى إلى حدوث إسهال كان بمثابة أثر جانبي متكرر جدًّا.

في حالة الجرعة الزائدة، يُوصى ببدء علاج داعم مناسب، حسبما تقتضي حالة المريض السريرية، حتى تشفى الأعراض.

الخواص/ المفعول

كود التصنيف التشريحي العلاجي الكيميائي (*ATC*): H01CB05

آلية العمل

يُعد باسيريوتيد (سيسلوهيكابيبْتيد) مضاهئ سوماتوستاتين يرتبط بألفة مرتفعة بمستقبل سوماتوستاتين البشري الأنواع الفرعية ((1hsst و2 و3 و5.

خصائص الديناميكيات الدَّوائية

تظهر مستقبلات سوماتوستاتين في أنسجة كثيرة، وفي أورام عَصَبِيّة صَمَّاوِيّة كذلك.

أوضحت الدراسات المعملية أن خلايا الورم المُوَجِّه للقشرة المأخوذة من مرضى مصابين بمرض كوشينج بها إظهار عالٍ لـ hsst5، بينما لا يتم إظهار أنواع مستقبلات فرعية أخرى أو يتم إظهارها بمستويات أقل. يرتبط باسيريوتيد بمستقبلات hsst لموجهات القشرة في الهُرْمون المُوَجِّه لقِشْوَةِ الكُظْر الذي ينتج الأورام الغدية، وينشطها، مما يُؤدي إلى تثبيط إفراز الهُرْمون المُوَجِّه لقِشْوَةِ الكُظْر.

استقلاب الجلوكوز

في دراسة المرحلة الأولى على متطوعين أصحاء، تم إعطاء باسيريوتيد مع أو بدون عقاقير فموية مضادة لمرض السكري (عقار ميتفورمين، عقار ناتيجلينيد، عقار فيلداجليبتن، عقار ليراجلوتايد) لمدة 7 أيام. وكان قد تم إجراء اختبار لمعرفة مدى تحمل الجلوكوز عن طريق الفم قبل بدء العلاج وفي اليوم السابع. بعد أول جرعة من باسيريوتيد، زادت المساحة أسفل المنحنى للجلوكوز بأكثر من 100٪ بالنسبة إلى ما كانت عليه في البداية في كل مجموعات الدراسة الخمس. وفي اليوم السابع كان الاختلاف عن بدء الدراسة 69٪ بدون العقاقير المضادة لمرض السكري، في مقابل 60٪ عند التَّناول مع عقار ميتفورمين و49٪ عند التَّناول مع عقار ناتيجلينيد و38٪ عند التَّناول مع عقار فيلداجليبتن و19٪ عند التَّناول مع عقار ليراجلوتايد. ارتبط ذلك بانخفاض بنحو 79٪ في إفراز الأنسولين، الذي كان مناهضًا جزئيًّا بعقار فيلداجليبتن وعقار ليراجلوتايد. لم يكن لعقار ميتفورمين تأثير مادي.

الفيزيولوجيا الكهربية للقلب

تم تقييم تأثير عقار سيجنيفور على فترة QT في دراستين تبادليتين، مفتوحتي العنوان ومضبطتين، مخصصتين لفترة QT. ولقد تم ملاحظة وجود تأثير لباسيريوتيد على فترة QT في كلتا الدراستين. وتم في إحدى الدراستين، التي تم فيها إعطاء جرعة بلغت 1950 ميكروجرام مرتين يوميًا، قياس أقصى حد لمتوسط قيمة QTcF المضبطة بعقار مموه بلغت 17.5 مللي ثانية (نطاق الثقة 90٪: 15.53؛ 19.38). أما في الدراسة الأخرى فقد بلغ أقصى حد لمتوسط قيم QTcI المضبطة بالعقار المموه 13.19 مللي ثانية (نطاق الثقة 90٪: 11.38؛ 15.01) و16.12 مللي ثانية (نطاق الثقة 90٪: 14.30؛ 17.95 مللي ثانية)، على التوالي، بجرعات بلغت 600 ميكروجرام و1950 ميكروجرام مرتين يوميًا. وبكلتا الجرعتين كان هناك انخفاض في معدل ضربات القلب، وكان أقصى اختلاف تم ملاحظته عن العقار المُمَوَّه بعد مرور ساعة واحدة مع باسيريوتيد 600 ميكروجرام مرتين يوميًا (–10.39 ضربة في الدقيقة) وبعد مرور 30 دقيقة مع باسيريوتيد 1950 ميكروجرام مرتين يوميًا (–14.91 ضربة في الدقيقة).

الفعالية السريرية

في دراسة عشوائية من المرحلة الثالثة، متعددة المراكز، مزدوجة التعمية، خضع 162 مريضًا يعانون من مرض كوشينج مستمر أو متكرر بعد استئصال ورم غدي، ولم يوص لهم بالجراحة أو رفضوا الخضوع للجراحة؛ للعلاج لمدة 12 شهرًا بباسيريوتيد 0.6 مجم أو 0.9 مجم مرتين يوميًا.

وبعد ثلاثة شهور من العلاج، استمر المرضى الذين كان لديهم متوسط الكورتيزول الحرِّ في البَول في 24 ساعة ≤2 مرة الحد الأقصى للقيم الطبيعية والقيم عند أو دون قيم بدء الدراسة في الخضوع للعلاج المعمى بالجرعة العشوائية حتى الشهر السادس. وتم إلغاء التَّعمية للمرضى الذين لم تنطبق عليهم هذه المعايير وتمت زيادة الجرعة لهم بمقدار 0.3 مجم مرتين يوميًا. بعد 6 شهور من العلاج، بدء المرضى فترة علاج إضافية مفتوحة العنوان امتدت 6 شهور. إذا لم تتحقق الاستجابة بعد 6 شهور أو لم تستمر خلال فترة العلاج مفتوحة العنوان، كان يتم زيادة الجرعة التي يتم إعطاؤها تحت الجلد بمقدار 0.3 مجم مرتين يوميًا. بلغت أقصى جرعة تم حقنها تحت الجلد 1.2 مجم مرتين يوميًا. يمكن تقليل الجرعة بتدرجات تبلغ 0.3 مجم مرتين يوميًا في أي وقت في حالة عدم التَّحمل.

كانت نقطة نهاية الفعالية الرئيسية هي نسبة المرضى في كل مجموعة الذين وصلوا إلى الحد الطبيعي لمتوسط مستويات الكورتيزول الحرِّ في البَول في 24 ساعة (الكورتيزول الحرِّ في البَول ≤ الحد الأقصى للقيم الطبيعية) بعد 6 شهور من العلاج والذين لم يتم زيادة الجرعة لهم (بالنسبة إلى الجرعة الأولية العشوائية) خلال هذه الفترة. وتضمنت نقاط النهاية الثانوية التغييرات عن قيم بدء الدراسة بالنسبة للكورتيزول الحرِّ في البَول في 24 ساعة والهُرْمون المُوَجِّه لقِشْوَةِ الكُظْر في البلازما ومستويات الكورتيزول بالدَّم والأعراض والعلامات السريرية لمرض كوشينج وجودة الحياة المرتبطة بالصحة وفقًا لمقياس كوشينج لجودة الحياة. اعتمدت جميع التحليلات على مجموعات الجرعة العشوائية.

كانت الخصائص بدء الدراسة متوازنة بين كلتا المجموعتين بالجرعتين، باستثناء الاختلاف الكبير في متوسط الكورتيزول الحرِّ في البَول في 24 ساعة (1156 نانو مول/ 24 ساعة لمجموعة العلاج بـ 0.6 مجم مرتين يوميًا و781 نانو مول/ 24 ساعة لمجموعة العلاج بـ 0.9 مجم مرتين يوميًا، النطاق الطبيعي 30– 145 نانو مول/ 24 ساعة).

وبعد 6 شهور، تم ملاحظة وصول متوسط مستويات الكورتيزول الحرِّ في البَول في 24 ساعة إلى الحد الطبيعي لدى 14.6٪ (بلغ نطاق الثقة 95٪ 7.0 إلى 22.3) و26.3٪ (بلغ نطاق الثقة 95٪ 16.6 إلى 35.9) من المرضى، على التَّوالي، في مجموعتي العلاج بباسيريوتيد 0.6 مجم و0.9 مجم مرتين يوميًا.

/استقلاب الجلوكوز

من المحتمل حدوث تغييرات في تنظيم الجلوكوز خلال علاج مرض كوشينج بالباسيريوتيد. تم ملاحظة فرط سكر الدَّم، ارتفاع السكر الصائم بالدَّم (جلوكوز الدَّم الصيامي)، ارتفاع الهيموجلوبين السكري وانخفاض مستوى السكر في الدَّم، وإن كان هذا قليلًا، في دراسات سريرية على باسيريوتيد. يرتبط حدوث فرط سكر الدَّم بانخفاض إفراز الأنسولين وهُرْمونات الإنكريتين (أي البِبْتيد المشابه للجلوكاجون 1 [GLP–1] وعديد البِبْتيد المُعتمد على الجلوكوز المحفز للأنسولين [GIP]). تكون درجة الاختلال في تنظيم الجلوكوز أعلى لدى المرضى الذين يعانون من حالة استقلابية لمرض السكري الكامن/دون الإكلينيكي أو مرض السكري الواضح.

يجب تقييم مستوى السكر (السكر الصائم بالدَّم والهيموجلوبين السكري) قبل بدء العلاج ومراقبتها بشكل منتظم أثناء العلاج. يجب أن تتم المراقبة الذاتية لجلوكوز الدَّم والسكر الصائم بالدَّم/ الهيموجلوبين السكري كل أسبوع في أول شهرين إلى ثلاثة شهور من العلاج وبشكل دوري بعد ذلك على فترات مناسبة من النَّاحية السريرية. يجب مراقبة مستويات السكر الصائم بالدَّم لمدة ثلاثة أسابيع، ومستويات الهيموجلوبين السكري لمدة ثلاثة شهور بعد نهاية العلاج.

في حالة حدوث فرط سكر الدَّم، يتم بدء أو ضبط علاج فرط سكر الدَّم بالإنكريتينات، محفزات إفراز الأنسولين و/أو الأنسولين. إذا تعذر التَّحكم في فرط سكر الدَّم بالرغم من اللجوء إلى التَّدابير الطبية المناسبة، فلا بد حينئذ من خفض جرعة عقار سيجنيفور أو إيقاف العلاج به. يُعد المرضى الذين يعانون من مرض كوشينج ولديهم تحكم ضعيف في مستوى السكر بالدَّم (يُعرَّف بأنه قيم هيموجلوبين سكري >8٪ عند العلاج بعقاقير مضادة لمرض السكري) أكثر عرضة لمخاطر الإصابة بفرط سكر الدَّم والمضاعفات المقترنة به (مثل الحُماض الكيتونِيّ). بالنسبة للمرضى الذين يعانون من ضعف التَّحكم في مستوى السكر في الدَّم، يكون لا بد من تكثيف علاج مرض السكري ومراقبته قبل بدء العلاج بباسيريوتيد وأثنائه.

أحداث القلب والأوعية الدَّموية

تمت ملاحظة بطء ضربات القلب أثناء العلاج بباسيريوتيد. لا بد من المراقبة الدقيقة للمرضى الذين يعانون من مرض قلبي و/أو لديهم عوامل خطورة لحدوث بطء ضربات القلب –كأن يكون لديهم تاريخ سابق من بطء ضربات القلب ذو دلالة سريرية أو احتشاء حاد بعضلة القلب أو إحْصار القَلْبِ المُوبيتْزِيّ من النوع 2 أو هبوط (فشل) القلب الاحتقاني (الفئة 3 أو 4 طبقًا لتصنيف جمعية نيويورك للقلب) أو ذبحة صدرية غير مستقرة أو تسرُّع ضربات القَلْب البطيني أو رجفان بطيني. قد يكون من الضروري ضبط جرعة عقاقير مثل حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم أو عقاقير ضبط توازن الإلكتروليتات.

ثبت من إحدى الدراسات التي أجريت على متطوعين أصحاء أن باسيريوتيد يُؤدي إلى إطالة فترة QT في رسم القلب الكهربائي. الدلالة السريرية لتلك الإطالة غير معروفة. بلغ قياس فترة QT المصححة QTcF قيمة >500 مللي ثانية في مريضين من أصل 201 مريضًا. كانت هذه النوبات متفرقة وحدثت مرة واحدة فقط دون أن يكون لها عواقب سريرية. لم تتم ملاحظة نوبات التفاف النقاط (إحدى العلامات برسم القلب)، لا في هذه الدراسات ولا في دراسات سريرية على شرائح أخرى من المرضى.

يجب استخدام باسيريوتيد بحذر للمرضى المعرضين لمخاطر إطالة فترة QT بشكل ملحوظ، مثل هؤلاء المرضى:

- الذين يعانون من متلازمة طول فترة QT الخلقية،
- الذين يعانون من مرض قلبي شديد أو لا يمكن التَّحكم فيه، بما في ذلك احتشاء عضلة القلب الحديث أو هبوط (فشل) القلب الاحتقاني أو الذبحة الصدرية غير المستقرة أو بطء ضربات القلب ذو الدلالة السريرية،
- الذين يتناولون مُضادّات اضْطِرابِ النَّظْم القلبي أو عقاقير أخرى معروفة بقدرتها على إطالة فترة QT،
- الذين يعانون من نقْص بوتاسيومِ الدَّم و/أو نقص الماغنسيوم بالدَّم.

يُوصى بالمراقبة تحسبًا لحدوث أثر جانبي لطول فترة QT كما يُوصى بإجراء رسم قلب كهربائي في البداية قبل بدء العلاج بعقار سيجنيفور وحسبما تقتضي الضرورة السريرية. يجب علاج نقْص بوتاسيومِ الدَّم أو نقص الماغنسيوم في الدَّم قبل العلاج بعقار سيجَنيفور كما يجب مراقبة مستوياتهم بشكل دوري أثناء العلاج.

/اختبارات وظائف الكبد

تمت ملاحظة ارتفاعات طفيفة وعارضة في ناقلات الأمين بشكل شائع بين المشاركين من الأصحاء والمرضى الذين خضعوا للعلاج بباسيريوتيد. تمت ملاحظة ارتفاع متزامن لناقِلَة الأَمينِ الأَلانينية >3 مرات الحد الأقصى للقيم الطبيعية والبِيليروبين >2 مرة الحد الأقصى للقيم الطبيعية في حالات نادرة. تم تحديد جميع حالات الارتفاع المتزامن خلال 10 أيام من بدء العلاج بعقار سيجنيفور، وشفي جميع الأفراد دون مضاعفات سريرية وعادت نتائج اختبارات وظائف الكبد إلى مستوياتها الأولية بعد إيقاف العلاج. وعليه، يُوصى بمراقبة وظائف الكبد قبل العلاج بعقار سيجنيفور وأثناء أول شهرين إلى ثلاثة شهور من العلاج به (بعد الأسبوع 1 و2و4 و8 و12 أسبوعًا)، وبعد ذلك إذا اقتضت الضرورة السريرية.

يجب إجراء اختبار ثان لوظائف الكبد للمرضى الذين ذوي المستويات المرتفعة لناقِلَة الأمين للتَّأكد من النتائج. إذا كانت المستويات مرتفعة، فيجب إجراء اختبارات وظائف الكبد بشكل متكرر حتى تعود المستويات لدى المريض إلى ما كانت عليه قبل العلاج.

يجب إيقاف العلاج بباسيريوتيد إذا عانى المرضى من يرقان أو علامات أخرى لقصور كبدي ذي دلالة سريرية، أو في حالة حدوث ارتفاع في ناقِلَة الأَمينِ الأسبارتية أو ناقِلَة الأَمينِ الأَلانينية >5 مرات الحد الأقصى للقيم الطبيعية أو ارتفاع في ناقِلَة الأَمينِ الأَلانينية >3 مرات الحد الأقصى للقيم الطبيعية بالتزامن مع ارتفاع البِيليروبين >2 مرة الحد الأقصى للقيم الطبيعية. بعد إيقاف العلاج، يجب مراقبة المرضى حتى يمتثلوا للشفاء. ولا يجب استئناف العلاج ثانية.

/المرارة

يُعد تكون الحصى بالمرارة من الآثار الجانبية المعروفة للعلاج طويل الأمد بمضاهئات السوماتوستاتين وتمت ملاحظته كثيرًا في دراسات سريرية على باسيريوتيد. ولذا، يوصى بإجراء فحص بالموجات فوق الصوتية للمرارة قبل العلاج بعقار سيجنيفور ثم كل 6–12 شهرًا. يكون تكون الحصى بالمرارة لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج بعقار سيجنيفور غير مصحوب بأعراض إلى حد كبير، غير أنه لا بد من علاج الحصى المصحوب بأعراض وفقًا للممارسة السريرية.

هرمونات الغدة النخامية

يُعد قصور الهرمونات التي تفرزها الغدة النخامية من المضاعفات الشائعة للجراحات عبر الجيب الوتدي وأكثر شيوعًا بعد العلاج الإشعاعي للغدة النخامية. ولذا، فإن المرضى الذين يعانون من مرض كوشينج بالإضافة إلى مرض مستمر أو متكرر قد يكون لديهم قصور في هرمون واحد أو أكثر من هُرْمونات الغدة النخامية. يحاكي التَّأثير الدوائي لباسيريوتيد التأثير الدوائي للسوماتوستاتين، ولا يمكن استبعاد تثبيط هُرْمونات الغدة النخامية الأخرى بالإضافة إلى الهُرْمون المُوَجِّه لِقِشْرَةِ الكُظْر. يجب مراقبة وظائف الغدة النخامية (مثل الهرمون المنبه للغدة الدرقية/ هرمون الثيروكسين الرباعي الحر، هرمون النمو/ عامل النمو شبيه الأنسولين–1 IGF–1) قبل بدء العلاج بعقار سيجنيفور وبشكل دوري أثناء العلاج، بالطريقة المناسبة سريريًا.

/الخصوبة

يُعد تأثير باسيريوتيد على الخصوبة في البشر غير معروف، ويجب أن يوضع في الاعتبار عند علاج السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل أن الخصوبة قد تنخفض لدى الإناث.

التَّداخلات الدَّوائية

لم يتم إجراء دراسات سريرية لتقييم مدى إمكانية حدوث تداخلات دوائية.

يلزم توخي الحذر عند إعطاء عقار سيجنيفور بالتزامن مع مُضادّات اضْطِرابِ النَّظْم القلبي أو عقاقير قد تُؤدي إلى إطالة فترة QT (انظر "تحذيرات واحتياطات").

/التَّداخلات الدَّوائية المتوقعة التي تُؤثر على العقاقير الأخرى

يتميز باسيريوتيد بأن ارتباطه بالبروتين متوسط كما أنه ثابت من الناحية الاستقلابية وليس من ركائز CYP450 أو مثبطاته أو محفزاته داخل المُخْتَبَر.

يبدو أن باسيريوتيد هو ركيزة لناقل التدفق الإخراجي Pgp (البروتين السكري بي). ومع ذلك، لا يُعد باسيريوتيد محفزًا للبروتين السكري بي بالتركيزات ذات الصلة السريرية. لا يُعد باسيريوتيد ركيزة لناقل التدفق الإخراجي (BCRP) بروتين مقاومة سرطان الثدي، كما أنه ليس من نواقل التدفق الإدخالي (OCT1) ناقل الكاتيون العضوي 1 أو عديدات البِبْتيد العضوية الناقلة للأنيون 1B1 أو 3B1 أو 1B2. عند التركيزات ذات الصلة السريرية، من غير المتوقع أن يثبط باسيريوتيد ناقلة الجلوكوروتوسيل–ثنائي فوسفات اليوريدين 1A1 أو نواقل التَّدفق عديدات البِبْتيد العضوية الناقلة للأنيون B1 1 و 3B1 أو نواقل تدفق البروتين السكري بي، بروتين مقاومة سرطان الثدي، البروتين متعدد المقاومة 2 MRP2 أو مضخة إخراج ملح الصفراء BSEP.

تُشير البيانات المحدودة المنشورة إلى أن مضاهئات السوماتوستاتين قد تخفض بشكل غير مباشر التصفية الاستقلابية للمكونات التي يتم استقلابها بواسطة إنزيمات CYP450 من خلال كبت إفراز هُرْمون النمو. لا يمكن أن تستبعد البيانات المتوفرة احتمالية وجود هذا التَّأثير غير المباشر لباسيريوتيد. يلزم توخي الحذر عند إعطاء باسيريوتيد بالتزامن مع عقاقير ذات نطاق علاجي منخفض ويتم استقلابها بشكل أساسي بواسطة CYP3A4 (مثل عقار كينيدين، عقار تيرفينادين).

في الكلاب، اتضح أن باسيريوتيد يخفض مستوى عقار سيكلوسبورين في الدَّم من خلال خفض امتصاص الأمعاء له. ولا يُعرف ما إذا كانت هذه التداخلات الدَّوائية تحدث لدى البشر أم لا. وعليه، فقد يكون من الضروري ضبط جرعة عقار سيكلوسبورين في حالة إعطائه بشكل متزامن مع باسيريوتيد.

قد يُؤدي إعطاء عقار بروموكريبتين بالتزامن مع مضاهئات سوماتوستاتين إلى ارتفاع إتاحة عقار بروموكريبتين. لا يمكن استبعاد احتمالية وجود هذا التَّأثير لباسيريوتيد.

الحمل/ الإرضاع

/الحمل

لا توجد دراسات كافية ومضبطة بشكل جيد على السيدات الحوامل. أثبتت الدراسات التي أجريت على الجرذان

NOVARTIS

سيجنيفور (م)

التَّركيب

المادة الفعّالة: باسيريوتيد (في هيئة ثنائي أسبرتات الباسيريوتيد)

السواغات (المواد غير الفعالة): مانيتول، حمض الطرطريك، هيدروكسيد الصوديوم، ماء للحقن.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة لكل وحدة

محلول للحقن في أمبولات.

محلول صافٍ عديم اللون.

يحتوي كل أمبول 1 مللي لتر على 0.3 مجم باسيريوتيد.

يحتوي كل أمبول 1 مللي لتر على 0.6 مجم باسيريوتيد.

يحتوي كل أمبول 1 مللي لتر على 0.9 مجم باسيريوتيد.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات المحتملة

علاج المرضى الذين يعانون من مرض كوشينج بعد استنفاذ جميع بدائل العلاج غير الدوائي المتوافقة مع المعايير المعمول بها حاليًا.

الجرعة/ التَّناول

البالغون

تبلغ الجرعة الأولية الموصى بها من عقار سيجنيفور 0.6 مجم حقنًا تحت الجلد مرتين يوميًا.

في حالة الاشتباه بحدوث آثار جانبية، يكون من الممكن تقليل جرعة عقار سيجنيفور بشكل مؤقت. يُوصى بخفض الجرعة بتدرجات تبلغ 0.3 مجم مرتين يوميًا.

وبعد مرور شهر واحد من بدء العلاج بعقار سيجنيفور، يجب تقييم حالة المرضى للتحقق من استفادتهم السريرية. ربما يُؤخذ في الاعتبار زيادة الجرعة إلى 0.9 مجم (مرتين يوميًا) بالنسبة للمرضى الذين يستجيبون للعلاج، طالما كانوا يتحملون الجرعة البالغة 0.6 مجم بشكل جيد. كما يجب أخذ إيقاف العلاج بعقار سيجنيفور في الاعتبار بالنسبة للمرضى الذين لم يستجيبوا له بعد مرور شهرين من العلاج. يجب أن يستمر المرضى الذين حدث لديهم انخفاض ذو دلالة سريرية في الكورتيزول الحرِّ في البَول وتحسن في علامات المرض وأعراضه في العلاج بعقار سيجنيفور طالما كانوا يستفيدون منه. عادة ما يلاحظ أقصى انخفاض في الكورتيزول الحرِّ في البَول بعد مرور شهرين من العلاج.

شرائح خاصة من المرضى

المرضى المصابون بقصور وظائف الكُلى

لا يلزم ضبط الجرعة للمرضى المصابين بقصور وظائف الكلى.

المرضى المصابون بقصور وظائف الكبد

لا يلزم ضبط الجرعة للمرضى المصابين بقصور كبدي خفيف (شايلد-بيو "أ"). تبلغ الجرعة الأولية الموصى بها للمرضى الذين يعانون من قصور وظائف الكلى المعتدل (شايلد-بيو "ب") 0.3 مجم مرتين يوميًا. أمَّا الجرعة القصوى الموصى بها للمرضى الذين يعانون من قصور وظائف الكبد المعتدل فهي 0.6 مجم مرتين يوميًا. لا يجب استخدام عقار سيجنيفور للمرضى الذين يعانون من قصور وظائف الكبد الشديد (شايلد-بيو "ج") (انظر "موانع الاستعمال").

الأطفال والمراهقون

لم تتم دراسة فعالية وأمان استخدام هذا العقار في الأطفال والمراهقين.

المرضى من كبار السن

تُعد البيانات الخاصة باستعمال عقار سيجنيفور للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا محدودة. لا يوجد ما يدل على ضرورة ضبط الجرعة للمرضى من كبار السن.

موانع الاستعمال

الحساسية المفرطة للمادة الفعالة أو لأيٍّ من السواغات (المواد غير الفعالة).

قصور وظائف الكبد الشديد (شايلد-بيو "ج").

تحذيرات واحتياطات

نقص الكورتيزول في الدَّم

يُؤدي العلاج بعقار سيجنيفور إلى كبت إفراز الهُرْمون المحفز لقِشْرَةِ الكُظْر بشكل سريع. ومن ثم، يُؤدي كبت إفراز الهُرْمون المحفز لقِشْرَةِ الكُظْر بسرعة إلى فَرْط كورتيزولِ الدَّم العارض المصحوب بالعلامات التَّالية: ضعف، تَعَب، فقدان الشهية، غثيان، قيء، انخفاض ضغط الدَّم، انخفاض مستوى الصوديوم بالدَّم أو انخفاض مستوى السكر في الدَّم بل وحتى نَوبَة أَديسونِيَّة. تم رصد حالات من قصور الغدة الكظرية في دراسة المرحلة الثالثة، وكانت في العادة خلال أول شهرين من العلاج. وبحسب الحالة السريرية، فقد يكون من الضروري إيقاف العلاج بعقار سيجنيفور، خفض جرعته و/أو إعطاء علاج قصير الأمد بجرعة منخفضة من الجلوكوكورتيكويد.

يجب مراقبة المرضى بشكل منتظم وإعلامهم بالأعراض المصاحبة لنقص الكورتيزول في الدَّم.