# أنورو[ع ت] إليبتا[ع ت]

**التركيب النوعي والكمي**

يقدِّم كل استنشاقٍ جرعةً متحصل عليها (الجرعة التي تغادر القطعة الفموية) ٦٥ ميكروجرام من يوميكليدينيوم بروميد بما يعادل ٥٥ ميكروجرام من يوميكليدينيوم و٢٢ ميكروجرام من فيلانتيرول (في شكل ثلاثي الفيناتات). ويتوافق ذلك مع جرعة مصروفة سابقًا تحتوي على ٧٤,٢ ميكروجرام من يوميكليدينيوم بروميد، تعادل ٦٢,٥ ميكروجرام من يوميكليدينيوم و٢٥ ميكروجرام من فيلانتيرول (في شكل ثلاثي الفيناتات).

**مواد السواغ ذات التأثير المعروف:**

تحتوى كل جرعة متحصل عليها على نحو ٢٥ ملجم من اللاكتوز (في شكل أحادي الهيدرات).
للاطلاع على القائمة الكاملة لمواد السواغ راجع "قائمة مواد السواغ"

**الشكل الصيدلاني**

مسحوق استنشاق، مصروف سابقًا (مسحوق استنشاق).
مسحوق أبيض في بخّاخ رمادي فاتح (إليبتا) مزوَّد بغطاءٍ أحمر للقطعة الفموية وعدّاد للجرعات.

**التفاصيل السريرية**

**دواعي الاستعمال العلاجية**

يُستعمل أنورو إليبتا كعلاج مُداومة موسِّع للشعب الهوائية لتخفيف أعراض المرضى البالغين المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD).

**الجرعة وطريقة التناول**

الجرعة

*البالغون*

تبلغ الجرعة الموصى بها استنشاقة واحدة من أنورو إليبتا ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا.
وينبغي إعطاء أنورو إليبتا مرة واحدة يوميًا في نفس الوقت من اليوم في كل يوم للحفاظ على توسّع القصبة الهوائية. تبلغ الجرعة القصوى استنشاقة واحدة من أنورو إليبتا ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا.

*المرضى كبار السن*

لا يلزم تعديل الجرعة مع المرضى الذين تزيد أعمارهم على ٦٥ عامًا.

*القصور الكلوي*

لا يلزم تعديل الجرعة مع المرضى المصابين بالقصور الكلوي.

*القصور الكبدي*

لا يلزم تعديل الجرعة مع المرضى المصابين بالقصور الكبدي البسيط أو المتوسط. لم تتم دراسة استعمال أنورو إليبتا مع المرضى المصابين بقصور كبدي حاد، لذلك ينبغي توخي الحذر عند استخدامه.

*فئة الأطفال*

لا يتوفر استخدام ذو صلة لمستنشق أنورو إليبتا في المرضى من فئة الأطفال (أقل من ١٨ عامًا) لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن.

طريقة التناول

يستخدم أنورو إليبتا للاستنشاق فقط.
إرشادات الاستخدام:
تنطبق الإرشادات التالية للبخاخ ذي الـ ٣٠ جرعة على البخاخ ذي الـ ٧ جرعات.
ويحتوى بخاخ إليبتا على جرعات مصروفة سابقًا، وهو جاهز للاستخدام.
البخاخ معبأ في علبة تحتوي على كيس مجفف، لتقليل الرطوبة. وينبغي التخلص من الكيس المجفف، وعدم تناوله أو استنشاقه.
سيكون البخاخ في وضع "مغلق" عند إزالته للمرة الأولى من عبوته المُحكمة. ولا ينبغي فتحها إلى أن يصبح جاهزًا للاستنشاق. لا يحتاج البخاخ إلى التخزين في العبوة من الورق الصفائحي بمجرد فتحه.
إذا تم فتح غطاء البخاخ وإغلاقه بدون استنشاق المستحضر الدوائي، فستفقد بذلك الجرعة. سوف يتم احتجاز الجرعة المفقودة داخل البخاخ بشكل آمن، إلا أنها لن تعد متوفرة للاستنشاق.
ومن غير المحتمل أن تأخذ دواءً إضافيًا أو جرعة مزدوجة عن غير قصد في استنشاقة واحدة.

١) **تحضير الجرعة**

افتح الغطاء عند الاستعداد لتناول الجرعة. ولا ينبغي رجّ البخاخ.
أزِح الغطاء لأسفل حتى سماع صوت "طقطقة". المستحضر الدوائي الآن جاهزًا للاستنشاق.
سيقلّل عداد الجرعات رقم الجرعة بمقدار ١ للتأكيد. إذا لم يقلّل عداد الجرعات رقم الجرعة عند سماع صوت ال"طقطقة"، فإن البخاخ لن يوصِّل الجرعة، وينبغي إعادته إلى الصيدلي لطلب المشورة.

٢) **كيفية استنشاق المستحضر الدوائي**

مع إمساك البخاخ بعيدًا عن الفم يجب الزفير بقدر ما هو مريح. ولكن من دون الزفير داخل البخاخ.
ينبغي وضع القطعة الفموية بين الشفتين، ثم ينبغي بعدها إغلاق الشفتين حولها بإحكام. ولا ينبغي إعاقة فتحات الهواء بأصابعك أثناء الاستخدام.

- خذ شهيقًا طويلاً وثابتًا وعميقًا. وينبغي احتجاز هذا النَفَس لأطول فترة ممكنة (٣-٤ ثوانٍ على الأقل).
- أخرج البخاخ من فمك.
- اطرد النَفَس ببطء وبلطف.

قد لا تتذوّق الدواء أو تشعر به، حتى عند استخدام البخاخ بطريقةٍ صحيحة.

٣) **إغلاق البخاخ**

يمكن تنظيف القطعة الفموية للبخاخ باستخدام منديل ورقي جاف قبل إغلاق الغطاء.
أزِح الغطاء إلى أعلى إلى أبعد مسافة ممكنة لتغطية القطعة الفموية.

**موانع الاستعمال**

يُمنع استعمال أنورو إليبتا مع المرضى المصابين بحساسية حادة من بروتين الحليب.

**تحذيرات واحتياطات**

لم تتم دراسة استخدام أنورو إليبتا مع المرضى المصابين بالربو، ولا يوصى به مع هذه الفئة من المرضى.
ويستعمل أنورو إليبتا كعلاج مُداومة لمرض الانسداد الرئوي المزمن. ولا ينبغي استخدامه لتخفيف الأعراض الحادة، أي كعلاج إنقاذي لمعالجة نوبات التشنج القصبي الحادة. بل ينبغي معالجة الأعراض الحادة باستخدام موسِّع للشعب الهوائية قصير المفعول يتم تناوله عن طريق الاستنشاق. يشير تزايد استخدام موسعات الشعب قصيرة المفعول لتخفيف الأعراض إلى تدهور السيطرة على الحالة، لذا ينبغي للمرضى مراجعة الطبيب.
كما هو الحال في العلاج بالاستنشاق، قد يُحدث تناول أنورو إليبتا تشنجًا قصبيًا ظاهريًا بإمكانه أن يشكِّل خطورة على الحياة. لذا ينبغي وقف العلاج باستخدام أنورو إليبتا إذا حدث تشنج قصبي ظاهري، وبدء علاج بديل عند الضرورة.
قد تلاحظ آثار قلبية وعائية، مثل اضطرابات النظم القلبية، كما في الرجفان الأذيني وتسرّع ضربات القلب، بعد تناول الأدوية الأخرى ذات الأثر المُحاكي الودي ومناهضات مستقبلات المسكارين، بما في ذلك أنورو إليبتا. ومن ثم؛ ينبغي توخي الحذر عند استخدام أنورو إليبتا مع المرضى المصابين بمرض القلب والأوعية الدموية الحاد.
وبما يتوافق مع النشاط المضاد للمسكارين، ينبغي توخي الحذر عند استخدام أنورو إليبتا مع المرضى المصابين بجلوكوما ضيق الزاوية أو الاحتباس البولي.

**التفاعلات**

**التفاعل مع حاصرات بيتا**

قد تُضعف حاصرات بيتا الأدرينالية تأثير ناهضات بيتا-٢ أو تناهضه، مثل الفيلانتيرول. لذا ينبغي تجنب الاستخدام المشترك لأيّ من حاصرات بيتا الأدرينالية الانتقائية أو غير الانتقائية، ما لم تكن هناك أسباب قهرية لاستخدامها.

**التفاعل مع مثبطات إنزيم CYP3A4**

يتم تصفية فيلانتيرول، أحد مكونات تركيبة يوميكليدينيوم/فيلانتيرول، في القناة الهضمية وفي الكبد عن طريق المرور الأول المكثف للاستقلاب الذي يكون فيه إنزيم CYP3A4 وسيطًا.
يُنصح بتوفير العناية أثناء استخدام مثبطات إنزيم CYP3A4 القوية (مثل كيتوكونازول) على نحو مصاحب لهذا الدواء؛ حيث إن هناك احتمالية لزيادة التعرض الجهازي لفيلانتيرول، والذي من الممكن أن يؤدي إلى زيادة في احتمالية التفاعلات المعاكسة (راجع *الحرائك الدوائية"*).

**الحمل والرضاعة**

**الخصوبة**

لا توجد أي بيانات حول آثار أنورو إليبتا على خصوبة الإنسان. كما تشير الدراسات الحيوانية إلى عدم وجود آثار لمادة يوميكليدينيوم أو فيلانتيرول على الخصوبة (راجع *"معلومات غير سريرية"*).

**الحمل**

لا توجد بيانات أو يوجد قدر قليل منها بشأن استخدام أنورو إليبتا مع النساء الحوامل. وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات التسمم التناسلي بعد تناول فيلانتيرول عن طريق الاستنشاق (راجع *"معلومات غير سريرية"*).
ينبغي استخدام أنورو إليبتا أثناء الحمل فقط إذا كانت الفائدة المرجوة للأم تبرّر الخطر المحتمل الذي قد يتعرَّض الجنين له.

**الرضاعة**

لا يُعرف ما إذا كان يتم إفراز يوميكليدينيوم أو فيلانتيرول في لبن الأم لدى الإنسان أم لا. ومع ذلك، تم اكتشاف ناهضات أخرى لبيتا-٢في لبن الأم لدى الإنسان. ولا يمكن استبعاد الخطورة التي يتعرض لها حديثو الولادة/الأطفال الرضع.
يجب اتخاذ قرار بوقف الرضاعة أو إيقاف العلاج باستخدام أنورو إليبتا، مع الأخذ بعين الاعتبار فائدة الرضاعة الطبيعية للطفل وفائدة العلاج للأم.

**القدرة على أداء مهام تتطلب الحكم أو القدرات الحركية أو الإدراكية**

لم يتم إجراء دراسات لمعرفة تأثير أنورو إليبتا على القدرة على أداء مهام تتطلب الحكم أو القدرات الحركية أو الإدراكية.

**التفاعلات المعاكسة**

**بيانات التجارب السريرية**

تعتمد شاكلة الأمان لدى أنورو إليبتا على ما يقرب من ٣٠٠٠ مريض من مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين تعاطوا جرعات من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام أو أكثر لما يصل إلى عام أثناء الدراسات السريرية. ويتضمن هذا ما يقرب من ١٦٠٠ مريض ممن تعاطوا ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام وما يقرب من ١٣٠٠ مريض ممن تعاطوا ٢٥/١٢٥ ميكروجرام، مرة واحدة يوميًا في كلٍ منهما.
ومُدرج أدناه تفاعلات الأدوية المعاكسة (ADRs) حسب تصنيف MedDRA لأعضاء أجهزة الجسم ومعدل التكرار. تم استخدام الاصطلاح التالي لتصنيف التفاعلات المعاكسة:

| | |
|---|---|
| آثار شائعة جدًا: | ≥١/١٠ |
| آثار شائعة: | ≥١/١٠٠ إلى <١/١٠ |
| آثار غير شائعة: | ≥١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠ |
| آثار نادرة | ≥١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠ |
| آثار نادرة جدًا | <١/١٠٠٠٠ |

| *تصنيف MedDRA* لأعضاء أجهزة الجسم | التفاعل (التفاعلات) المعاكسة | التكرار |
|---|---|---|
| حالات العدوى والعدوى الطفيلية | عدوى المسالك البولية<br>التهاب الجيوب الأنفية<br>التهاب البلعوم الأنفي<br>التهاب البلعوم<br>عدوى الجهاز التنفسي العلوي | آثار شائعة<br>آثار شائعة<br>آثار شائعة<br>آثار شائعة<br>آثار شائعة |
| *الاضطرابات القلبية* | الرجفان الأذيني<br>تسرّع القلب فوق البطيني<br>تسرع القلب | آثار غير شائعة<br>آثار غير شائعة<br>آثار غير شائعة |
| *اضطرابات الجهاز التنفسي والصدر والمنطقة الوسطى من الصدر* | سعال<br>ألم الفم والبلعوم | آثار شائعة<br>آثار شائعة |
| *اضطرابات المعدة والأمعاء* | *الإمساك*<br>*جفاف الفم* | آثار شائعة<br>آثار شائعة |

10000000127215

**تجاوز الجرعة**

**الأعراض والعلامات**

من المرجح أن ينجم عن تجاوز جرعة أنورو إليبتا علامات وأعراض بسبب تأثيرات المكونات على حدة، متماشيةً مع التأثيرات المعاكسة المعروفة المناهضة للمسكارين عن طريق الاستنشاق (مثل جفاف الفم واضطرابات في تكيف الرؤية وتسرع القلب)، وتلك التأثيرات المعاكسة التي تُلاحظ مع تجاوز الجرعة من ناهضات بيتا-٢ الأخرى (مثل الارتعاش والصداع وتسرع القلب).

**العلاج**

في حالة الجرعة الزائدة، يجب علاج المريض على نحو داعم بالمراقبة المناسبة حسب الضرورة.
كذلك، يجب اتخاذ المزيد من الإجراءات العلاجية كما تقتضي الضرورة السريرية أو حسبما يوصي به المركز القومي للسموم، حيثما كان ذلك متاحًا.

**الخصائص الصيدلانية السريرية**

**الديناميكية الدوائية**

**رمز التصنيف (ATC)**

المجموعة العلاجية الدوائية: الأدوية الخاصة بأمراض انسداد الممرات الهوائية والأدوية أدرينالية الفعل بالاشتراك مع مضادات الفعل الكوليني.
رمز التصنيف (ATC): R03AL03

**آلية عمل العقار**

يعدّ يوميكليدينيوم/فيلانتيرول تركيبةً للاستنشاق من مناهض مستقبل المسكارين طويل المفعول/ناهض بيتا-٢ الأدرينالي طويل المفعول (LAMA/LABA). ويعمل كلا المكونان، بعد الاستنشاق، موضعيًا على الممرات الهوائية لتوسيع الشعب الهوائية من خلال آليات منفصلة.

***يوميكليدينيوم***

يعدّ يوميكليدينيوم مناهض مستقبل المسكارين طويل المفعول (يُشار إليه أيضًا كمضاد للفعل الكوليني). وهو أحد مشتقات الكينوكليدين الذي يعدّ مناهض مستقبل المسكارين ويتمتع بنشاط من خلال العديد من الأنواع الفرعية لمستقبلات المسكارين كولينية الفعل. ويحقق يوميكليدينيوم نشاطه الموسِّع للشعب الهوائية عن طريق تثبيط ارتباط أسيتل كولين تمامًا بمستقبلات أسيتل كولين المسكارينية على العضلة الملساء للممر الهوائي. كما أنه يُظهر انعكاسية بطيئة في النوع الفرعي لمستقبل المسكارين M3 لدى الإنسان *في المختبر* ومدة تأثير طويلة *في الجسم الحي* عند استخدامه مباشرةً للرئتين في النماذج قبل السريرية.

***فيلانتيرول***

يعدّ فيلانتيرول ناهض مستقبل بيتا-٢ الأدرينالي الانتقائي طويل المفعول (ناهض بيتا-٢).
ويعزى جزء من التأثيرات الدوائية لناهضات بيتا-٢، بما في ذلك فيلانتيرول، على الأقل إلى تحفيز مُحلِّقة الأدينيلات سيكلايس، ذلك الإنزيم الذي يحفز تحويل ثلاثي فوسفات الأدينوزين (ATP) إلى أحادي فوسفات الأدينوزين ثلاثي وخماسي الحلقات (أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي). وتتسبب المستويات المرتفعة لأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي في ارتخاء العضلة الملساء للشعب الهوائية وتثبيط إطلاق الوسائط الخاصة بفرط التحسس العاجل من الخلايا، لا سيما الخلايا البدينة.

**التأثيرات الديناميكية الدوائية**

في إحدى دراسات الفعالية السريرية المُضبطة بالدواء الوهمي، أدى يوميكليدينيوم/فيلانتيرول إلى زيادة الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة ($FEV_1$) عقب الجرعة الأولى في اليوم الأول، مع تحسّن مقارنةً بالدواء الوهمي عند ٠,١١ لتر (p <٠,٠٠١) في ١٥ دقيقة بعد تناول العلاج. وقد كان التغير من القيمة القاعدية في ذروة الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة أثناء ٠-٦ ساعات بعد الجرعة في اليوم الأول والأسبوع الرابع والعشرين ٠,٢٧ لترًا و٠,٣٢ لترًا على التوالي ليوميكليدينيوم/فيلانتيرول، مقارنةً بـ ٠,١١ لترًا (في اليوم الأول) و٠,١٠ لترًا (في الأسبوع الرابع والعشرين) للدواء الوهمي.

***تأثيرات القلب والأوعية الدموية***

تم تقييم تأثير يوميكليدينيوم/فيلانتيرول على موجة QT في الدواء الوهمي ودراسة QT المُضبطة بدواء موكسيفلوكساسين، متضمنةً استعمال يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/١٢٥ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا أو ١٠٠/٥٠٠ ميكروجرام لمدة ١٠ أيام في ١٠٣ متطوعًا أصحاء. وكان متوسط الحد الأقصى للاختلاف في إطالات موجة QT (تم تصحيحها باستخدام أسلوب QTcF ،Fridericia) من الدواء الوهمي، بعد تصحيح القيمة القاعدية، ٤,٣ (فاصل الثقة =٩٠٪ ٢,٢ إلى ٦,٤) ميلّي ثانية تم ملاحظته بعد ١٠ دقائق من تناول يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/١٢٥ ميكروجرام، و٨,٢ (فاصل الثقة =٩٠٪ ٦,٢ إلى ١٠,٢) ميلّي ثانية تم ملاحظته بعد ٣٠ دقيقة من تناول يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ١٠٠/٥٠٠ ميكروجرام. ولم تُلاحظ أي آثار سريرية ذات صلة على إطالة موجة QT (تم تصحيحها باستخدام أسلوب Fridericia).
بالإضافة إلى ذلك، لم تُلاحظ أي آثار سريرية مهمة سريريًا ليوميكليدينيوم/فيلانتيرول على النظم القلبي على جهاز المراقبة (هولتر) خلال أربع وعشرين ساعة في ٢٨١ مريضًا ممن تعاطوا يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/١٢٥ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا لما يصل إلى ١٢ شهرًا.

**الحرائك الدوائية**

عندما تم استعمال يوميكليدينيوم وفيلانتيرول معًا عن طريق مسار التنفس، كانت الحرائك الدوائية لكل مكوِّن من المكونين مماثلةً للحرائك الدوائية التي تم ملاحظتها عند استعمال كل مادة فعالة على حدة (راجع *"الاستقلاب; التفاعلات بين الأدوية"*). ومن ثم؛ يمكن التفكير في كل مكوِّن على حدة لأغراض تتعلق بالحرائك الدوائية.

**الامتصاص**

***يوميكليدينيوم***

بعد استعمال يوميكليدينيوم عن طريق الاستنشاق لدى المتطوعين الأصحاء، حدث التركيز الأقصى($C_{MAX}$) في فترة من ٥ إلى ١٥ دقيقة. وكانت نسبة التوفر البيولوجي المطلق ليوميكليدينيوم عن طريق الاستنشاق في المتوسط ١٣٪ من الجرعة، مع مساهمة لا تُذكر من الامتصاص عن طريق الفم. وبعد الجرعات المتكررة ليوميكليدينيوم عن طريق الاستنشاق، تم الوصول إلى حالة الثبات خلال فترة من ٧ إلى ١٠ أيام، مع تراكم بلغ من ١,٥ ضعف إلى ضعفين.

***فيلانتيرول***

بعد استعمال فيلانتيرول عن طريق الاستنشاق في المتطوعين الأصحاء، حدث التركيز الأقصى ($C_{MAX}$) في فترة من ٥ إلى ١٥ دقيقة. وكانت نسبة التوفر البيولوجي المطلق لفيلانتيرول عن طريق الاستنشاق ٢٧٪، مع مساهمة لا تُذكر من الامتصاص عن طريق الفم. وبعد الجرعات المتكررة لفيلانتيرول عن طريق الاستنشاق، تم الوصول إلى حالة الثبات خلال ٦ أيام، مع تراكم وصل إلى ٢,٤ الضعف.

**التوزيع**

***يوميكليدينيوم***

بلغ متوسط حجم التوزيع ٨٦ لترًا عقب الاستعمال عن طريق الوريد مع المرضى الأصحاء. وكان ارتباط بروتين البلازما في بلازما الإنسان *في المختبر* ٨٩٪ في المتوسط.

***فيلانتيرول***

بلغ متوسط حجم التوزيع ١٦٥ لترًا عند حالة الثبات عقب الاستعمال عن طريق الوريد مع المتطوعين الأصحاء. وكان ارتباط بروتين البلازما في بلازما الإنسان *في المختبر* ٩٤٪ في المتوسط.

**الاستقلاب**

***يوميكليدينيوم***

أظهرت الدراسات *المختبرية* أنه يتم استقلاب يوميكليدينيوم بشكل أساسي عن طريق إنزيم CYP2D6 P450، و أن هو ركيزة ناقل البروتين السكري P-glycoprotein. وتتمثّل مسارات الاستقلاب الرئيسية ليوميكليدينيوم في التأكسد (تفاعل الهيدروكسلة، إزالة الألكلة بالتأكسد)، يعقبها اقتران (إضافة حمض الغلوكورونيد، إلخ)، مما يؤدي إلى عدد من المستقلبات التي لها نشاطٌ دوائي منخفض أو التي لم يتحدد لها نشاط دوائي بعد. ويعدّ التعرض الجهازي للمستقلبات منخفضًا.

***فيلانتيرول***

أظهرت الدراسات *المختبرية* أنه يتم استقلاب فيلانتيرول بشكل أساسي عن طريق إنزيم CYP3A4، و أن هو ركيزة ناقل البروتين السكري P-glycoprotein. وتتمثّل مسارات الاستقلاب الرئيسية في إزالة الألكلة بالتأكسد، لتؤدي إلى عدد من المستقلبات ذات نشاط منخفض ملحوظ لناهضات بيتا-١ وبيتا-٢. وكانت الشاكلات الاستقلابية للبلازما بعد تناول فيلانتيرول عن طريق الفم في إحدى الدراسات البشرية الموسومة إشعاعيًا متسقة مع المرور الأول المرتفع للاستقلاب. ويعدّ التعرض الجهازي للمستقلبات منخفضًا.

***التفاعلات بين الأدوية***

تُظهر بيانات الحرائك الدوائية المتوفرة في المتطوعين الأصحاء ومرضى الانسداد الرئوي المزمن أن التعرض الجهازي (التركيز الأقصى، $C_{MAX}$ ومنطقة تحت المنحنى، AUC) و التعرض المتوقع نظراً للحرائك الدوائية في المجموعة لم تتأثر بتناول تركيبة يوميكليدينيوم/فيلانتيرول مقارنةً بالمكونات عند تناولها على حدة.
وقد أدى الاستخدام المشترك مع المثبط القوي لإنزيم CYP3A4، كيتوكونازول (٤٠٠ ملجم)، إلى زيادة متوسط المنطقة تحت المنحنى ($AUC_{0-t}$) والتركيز الأقصى ($C_{MAX}$) في فيلانتيرول بنسبة ٦٥٪ و٢٢٪ على التوالي. ولم يُصاحب الزيادة في التعرض لفيلانتيرول ارتفاع في الآثار الجهازية المرتبطة بناهض بيتا على معدل ضربات القلب أو البوتاسيوم في الدم أو موجة QT (تم تصحيحها باستخدام أسلوب Fridericia).
يعدّ كلا من يوميكليدينيوم وفيلانتيرول ركيزتين من ركائز البروتين السكري P-glycoprotein.وقد تم تقييم تأثير مثبط ناقل البروتين السكري المتوسط، فيراباميل (٢٤٠ ملجم مرة واحدة يوميًا)، على الحرائك الدوائية عند حالة الثبات لكلٍ من يوميكليدينيوم وفيلانتيرول في المتطوعين الأصحاء. ولم يُلاحظ تأثير فيراباميل على التركيز الأقصى($C_{MAX}$) لكلٍ من يوميكليدينيوم أو فيلانتيرول. إلا أنه تمت ملاحظة ارتفاع يقرب من ١,٤ الضعف في المنطقة تحت المنحنى (AUC) ليوميكليدينيوم، مع عدم وجود تأثير على المنطقة تحت المنحنى لفيلانتيرول.

**التخلص**

***يوميكليدينيوم***

كان معدل تصفية البلازما عقب التناول عن طريق الوريد ١٥١ لترًا/ساعة. فبعد التناول عن طريق الوريد، تم التخلص من ٥٨٪ تقريبًا من الجرعة الموسومة إشعاعيًا المتناولة (أو نسبة ٧٣٪ من النشاط الإشعاعي الذي تمت استعادته) في البراز بنحو ١٩٢ ساعة بعد الجرعة. وشكّلت نسبة التخلص من العقار عن طريق البول ٢٢٪ من الجرعة الموسومة إشعاعيًا المتناولة بنحو ١٦٨ ساعة (نسبة ٢٧٪ من النشاط الإشعاعي الذي تمت استعادته). وأشار التخلص من المواد المرتبطة بالدواء في البراز بعد تناول الجرعة عن طريق الوريد إلى الإفراز داخل المرارة. وبعد تناول الدواء عن طريق الفم لدى المرضى الأصحاء من الذكور، كان التخلص من إجمالي النشاط الإشعاعي بصورة أساسية في البراز (٩٢٪ من الجرعة الموسومة إشعاعيًا المتناولة أو نسبة ٩٩٪ من النشاط الإشعاعي الذي تمت استعادته) خلال ١٦٨ ساعة بعد الجرعة. كما تم التخلص من أقل من ١٪ من الجرعة المتناولة عن طريق الفم (١٪ من النشاط الإشعاعي الذي تمت استعادته) في البول، مما يشير إلى نسبة امتصاص لا تُذكر بعد التناول عن طريق الفم. وبلغ متوسط فترة نصف العمر للتخلص من يوميكليدينيوم من البلازما بعد تناول الجرعة عن طريق الاستنشاق لمدة ١٠ أيام ١٩ ساعة، مع إفراز نسبة تتراوح ما بين ٣٪ إلى ٤٪ من الدواء دون تغيير في البول عند حالة الثبات.

***فيلانتيرول***

كان معدل تصفية البلازما لفيلانتيرول عقب الاستعمال عن طريق الوريد ١٠٨ لترًا/ساعة. وبعد تناول فيلانتيرول الموسوم إشعاعيًا عن طريق الفم، أظهر التوازن الكتلي نسبة ٧٠٪ من الوسم الإشعاعي في البول و٣٠٪ في البراز. وجاء التخلص الرئيسي من فيلانتيرول عن طريق الاستقلاب، أعقبه إفراز المستقلبات في البول والبراز. وبلغ متوسط فترة نصف العمر للتخلص من فيلانتيرول من البلازما بعد تناول الجرعة عن طريق الاستنشاق لمدة ١٠ أيام ١١ ساعة.

**مجموعات المرضى الخاصة**

**كبار السن**

أظهر تحليل للحرائك الدوائية في إحدى مجموعات المرضى أن الحرائك الدوائية لدى يوميكليدينيوم وفيلانتيرول كانت متماثلة بين مرضى الانسداد الرئوي المزمن البالغ أعمارهم ٦٥ عامًا فأكثر وهؤلاء الأقل من ٦٥ عامًا.

**القصور الكلوي**

أظهر مرضى القصور الكلوي الحاد عدم وجود دليل لارتفاع في التعرض الجهازي لأي من يوميكليدينيوم أو فيلانتيرول (التركيز الأقصى، $C_{MAX}$ ومنطقة تحت المنحنى، AUC)، وعدم وجود دليل لتغيير في ارتباط البروتين بين مرضى القصور الكلوي الحاد والمتطوعين الأصحاء.

**القصور الكبدي**

أظهر مرضى القصور الكبدي المتوسط عدم وجود دليل لارتفاع في التعرض الجهازي لأي من يوميكليدينيوم أو فيلانتيرول (التركيز الأقصى، $C_{MAX}$ ومنطقة تحت المنحنى، AUC)، وعدم وجود دليل لتغيير في ارتباط البروتين بين مرضى القصور الكبدي المتوسط والمتطوعين الأصحاء. ولم يتم تقييم أنورو إليبتا في مرضى القصور الكبدي الحاد.

**خصائص أخرى تتعلق بالمريض**

أظهر تحليل للحرائك الدوائية في إحدى مجموعات المرضى عدم وجود حاجة إلى أي تعديل في جرعة ليوميكليدينيوم أو فيلانتيرول اعتمادًا على تأثير العمر أو العرق أو النوع أو استخدام الكورتيكوستيرويدات عن طريق الاستنشاق أو الوزن. أظهرت إحدى الدراسات التي أُجريت على مجموعة من مستقلبات إنزيم CYP2D6 الضعيفة عدم وجود دليل على وجود أثر مهم سريريًا لتعدد الشكل الجينيّ لإنزيم CYP2D6 على التعرض الجهازي ليوميكليدينيوم.

**الدراسات السريرية**

تم تقييم أمان وفعالية يوميكليدينيوم/فيلانتيرول عند التناول مرة واحدة يوميًا في ثمان دراسات سريرية من المرحلة الثالثة في المرضى البالغين الذي جرى تشخيصهم سريريًا بمرض الانسداد الرئوي المزمن؛ كانت خمس منها تتعلق بدراسات الفعالية على مدار ٦ أشهر (DB2113361 وDB2113373 وDB2113360 وDB2113374 وZEP117115)، واثنان منها تتعلق بدراسات تحمّل الجهد البدني على مدار ١٢ أسبوعًا (DB2114417 وDB2114418)، وقيّمت دراسة واحدة (DB2113359) أمان يوميكليدينيوم/فيلانتيرول عند التناول خلال فترة علاج تبلغ ١٢ شهرًا. وتضمنت الدراسات يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام و/أو ٢٥/١٢٥ ميكروجرام، جميعهم مرة واحدة يوميًا. ونتائج الفعالية لكلٍ من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام موضَّحة أدناه.

***الدراسات المُضبطة بالدواء الوهمي***

في الدراسة التي أجريت على مدار ٦ أشهر، DB2113373، أظهر يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام تحسنًا مهمًا من الناحية الإحصائية في وظائف الرئة (وفق تعريفه بالتغيّر من القيمة القاعدية للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات في الأسبوع الرابع والعشرين، مقارنةً بالدواء الوهمي (انظر *الجدول ١*). وكانت آثار توسّع الشعب الهوائية باستخدام يوميكليدينيوم/فيلانتيرول، مقارنةً بالدواء الوهمي، واضحةً بعد اليوم الأول من العلاج، وتم الحفاظ عليها على مدار فترة العلاج التي بلغت ٢٤ أسبوعًا.

**الجدول ١. نقطة النهاية الخاصة بالفعالية الأولية في الأسبوع الرابع والعشرين (الدراسة DB2113373)**

| | قاع $FEV_1$ (L) | | |
|---|---|---|---|
| | | | الاختلاف عن الدواء الوهمي |
| | القيمة القاعدية (SD) | التغير من القيمة القاعدية (SE) | الاختلاف في العلاج (CI ٩٥٪) قيمة p |
| **الدراسة DB2113373** | | | |
| يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ OD mcg (n= ٤١٣) | ١,٢٨ (٠,٥٦) | ٠,١٧ (٠,٠١) | ٠,١٧ (٠,١٣،٠,٢١) ٠,٠٠١> |
| الدواء الوهمي (n=٢٨٠) | ١,٢٠ (٠,٤٧) | ٠,٠٠ (٠,٠٢) | - |

الاختصارات: CI= فاصل الثقة; $FEV_1$= الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة; L= لتر; mcg= ميكروجرام; n= العدد المتلقّي للعلاج; OD= مرة واحدة يوميًا; SD= انحراف معياري; SE= خطأ معياري.

أظهر يوميكليدينيوم/فيلانتيرول تحسنًا كبيرًا من الناحية الإحصائية من القيمة القاعدية في المتوسط المرجَّح للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة على مدار ٠-٦ ساعات بعد الجرعة في الأسبوع الرابع والعشرين مقارنةً بالدواء الوهمي (٠,٢٤ لترًا؛ p <٠,٠٠١).
وتم رصد تحسن مهم من الناحية الإحصائية من الدواء الوهمي في المقياس البؤري لمؤشر ضيق التنفس الانتقالي (TDI) في الأسبوع الرابع والعشرين لكل من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول (١,٢ وحدة؛ p <٠,٠٠١). وكانت نسبة المرضى الذين تلقّوا يوميكليدينيوم/فيلانتيرول والذين استجابوا مع الحد الأدنى من الفارق المهم سريريًا (MCID) ≤ وحدة واحدة من المقياس البؤري لمؤشر ضيق التنفس الانتقالي ٥٨٪ (٣٨٩/٢٢٦)، مقارنةً بنسبة ٤١٪ (٢٦٠/١٠٦) للدواء الوهمي.
تم رصد تحسن مهم من الناحية الإحصائية مقارنةً بالدواء الوهمي في التغير من القيمة القاعدية في الدرجة الكلية في الأسبوع الرابع والعشرين لاستبيان سان جورج بشأن أمراض الجهاز التنفسي (SGRQ)، وهو قياس محدد للحالة الصحية للمرض، لكلٍ من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول (-٥,٥١ وحدة;p ≥٠,٠٠١). وكانت نسبة المرضى الذين تلقّوا يوميكليدينيوم/ فيلانتيرول والذين استجابوا مع انخفاض في القيمة القاعدية مقداره ≥٤ وحدات (الحد الأدنى من الفارق المهم سريريًا،MCID ) في الدرجة الكلية لاستبيان سان جورج بشأن أمراض الجهاز التنفسي ٤٩٪ (٣٨١/١٨٨)، مقارنةً بنسبة ٣٤٪ (٢٥٤/٨٦) للدواء الوهمي.
بالإضافة إلى ذلك، احتاج المرضى الذين تم علاجهم باستخدام يوميكليدينيوم/ فيلانتيرول إلى جرعة إنقاذية أقل من سالبوتامول مقارنة بهؤلاء المرضى الذين تم علاجهم بالدواء الوهمي (انخفاض مهم من الناحية الإحصائية يبلغ ٠,٨ بخة كل يوم في المتوسط؛ p =٠,٠٠١) وخلال الدراسة التي استغرقت ٢٤ أسبوعًا، كان لدى المرضى الذين تم علاجهم باستخدام يوميكليدينيوم/ فيلانتيرول مزيد من الأيام عندما لم تكن هناك حاجة إلى علاج للإنقاذ (٣٦,١٪ في المتوسط)، مقارنةً بالعلاج الوهمي (٢١,٧٪ في المتوسط؛ لم يُجر أي تحليل إحصائي رسمي على نقطة النهاية هذه).
وقد أدى العلاج باستخدام يوميكليدينيوم/ فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام إلى انخفاض خطورة تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن، مقارنةً بالعلاج الوهمي (تحليل الوقت لأول تفاقم للمرض: معدل الخطورة (HR) ٠,٥، ٩٥٪ فاصل الثقة ٠,٣ إلى ٠,٨، انخفاض الخطورة ٥٠٪، p=٠,٠٠٤).

***الدراسات المُقارنة بعقار تيوتروبيوم***

في الدراسات ZEP117115 وDB2113360، قدّم العلاج باستخدام يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام تحسينات مهمة من الناحية الإحصائية وذات دلالة سريرية في تغيّره من القيمة القاعدية في قاع الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة ، مقارنةً بعقار تيوتروبيوم في الأسبوع الرابع والعشرين (انظر *الجدول ٢*). وفي الدراسة DB2113374، أظهر العلاج باستخدام يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام تحسنًا ذا دلالة سريرية في تغيّره من القيمة القاعدية في قاع الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة ، مقارنةً بعقار تيوتروبيوم في الأسبوع الرابع والعشرين (انظر *الجدول ٢*).

**الجدول ٢. نقطة النهاية الخاصة بالفعالية الأولية في الأسبوع الرابع والعشرين (الدراسات ZEP117115 وDB2113360 وDB2113374)**

| | قاع $FEV_1$ (L) | | |
|---|---|---|---|
| | | | الاختلاف عن عقار تيوتروبيوم |
| | القيمة القاعدية (SD) | التغير من القيمة القاعدية (SE) | الاختلاف في العلاج (CI ٩٥٪) قيمة p |
| **الدراسة ZEP117115** | | | |
| يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ OD mcg (n=٤٥٤) | ١,٢٥ (٠,٤٩) | ٠,٢١ (٠,٠١) | ٠,١١ (٠,٠٨،٠,١٤) ٠,٠٠١> |
| تيوتروبيوم ١٨ OD mcg (n=٤٥١) | ١,٢٥ (٠,٤٩) | ٠,٠٩ (٠,٠١) | - |
| **الدراسة DB2113360** | | | |
| يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ OD mcg (n=٢٠٧) | ١,٣٢ (٠,٥٣) | ٠,٢١ (٠,٠٢) | ٠,٠٩ (٠,٠٤،٠,١٤) ٠,٠٠١> |
| تيوتروبيوم ١٨ OD mcg (n=٢٠٣) | ١,٢٩ (٠,٥٣) | ٠,١٢ (٠,٠٢) | - |
| **الدراسة DB2113374** | | | |
| يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ OD mcg (n=٢١٧) | ١,١٦ (٠,٤٨) | ٠,٢١ (٠,٠٢) | ٠,٠٦ (٠,٠١-، ٠,١١) *٠,٠١٨ |
| تيوتروبيوم ١٨ OD mcg (n=٢١٥) | ١,١٦ (٠,٤٥) | ٠,١٥ (٠,٠٢) | - |

الاختصارات: CI= فاصل الثقة; $FEV_1$= الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة; L= لتر mcg= ميكروجرام; n= العدد المتلقّي للعلاج; OD= مرة واحدة يوميًا; SD= انحراف معياري; SE= خطأ معياري;
*كنتيجة لأحد الاختبارات السابقة في التسلسل الهرمي المحدد والذي لا يحقق أهمية إحصائية، لا يوجد إمكانية في استخلاص أهمية إحصائية لهذه المقارنة.

في الدراسات ZEP117115 وDB2113360، أظهر كل من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول تحسنات كبيرة من الناحية الإحصائية عند ٠,١١ لترًا و٠,٠٧ لترًا على التوالي في التغيّر من القيمة القاعدية في المتوسط الموزون للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة خلال ٠-٦ ساعات في الأسبوع الرابع والعشرين، مقارنةً بعقار تيوتروبيوم (كلاهما p≤٠,٠٠٥). وفي الدراسة DB2113374، أظهر كل من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول تحسنًا ذا دلالة سريرية عند ٠,١٠ لترًا في التغيّر من القيمة القاعدية في المتوسط الموزون للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة خلال ٠-٦ ساعات في الأسبوع الرابع والعشرين، مقارنةً بعقار تيوتروبيوم.
وفي الدراسات DB2113360 وDB2113374، حسّن كل من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول وتيوتروبيوم من قياسات ضيق التنفس (المقياس المحوري لمؤشر ضيق التنفس الانتقالي) وجودة الحياة المرتبطة بالصحة (استبيان سان جورج بشأن أمراض الجهاز التنفسي) مقارنةً بالقيمة القاعدية. وفي الدراسة المقارنة الثالثة النشطة (ZEP117115)، تم رصد تحسن مهم من الناحية الإحصائية مقارنةً بعقار تيوتروبيوم في التغيّر من القيمة القاعدية في الدرجة الكلية لاستبيان سان جورج بشأن أمراض الجهاز التنفسي في الأسبوع الرابع والعشرين لكل من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول (-٢,١٠ وحدة؛ p =٠,٠٠٦) وكانت نسبة المرضى الذين تلقّوا يوميكليدينيوم/ فيلانتيرول والذين استجابوا مع انخفاض في القيمة القاعدية مقداره ≥٤ وحدات (الحد الأدنى من الفارق المهم سريريًا، MCID) في الدرجة الكلية لاستبيان سان جورج بشأن أمراض الجهاز التنفسي ٥٣٪ (٤٤٥/٢٣٧)، مقارنةً بنسبة ٤٦٪ (٤٣٠/١٩٦) للدواء الوهمي.
وتمت ملاحظة تحسنات مهمة من الناحية الإحصائية في استخدام عقار سالبوتامول للإنقاذ خلال الأسابيع ١-٢٤ لكل من يوميكليدينيوم/فيلانتيرول على عقار تيوتروبيوم في الدراسات ZEP117115 (-٠,٥ بخة في اليوم; p <٠,٠٠١) والدراسة DB2113360 (-٠,٧ بخة في اليوم; p =٠,٠٢٢).
خلال الدراسات ZEP117115 وDB2113360 وDB2113374، وجد انخفاض كبير، في المتوسط، من القيمة القاعدية لدى المرضى الذين تم علاجهم باستخدام يوميكليدينيوم/فيلانتيرول، في نسبة الأيام التى لم تكن هناك حاجة إلى علاج إنقاذي (٢١,٥٪ و١٨,٦٪ و١٧,٦٪ على التوالي)، مقارنةً بعقار تيوتروبيوم (١٣,٣٪ و١١,٧٪ و١٣,٤٪ على التوالي؛ لم يُجر أي تحليل إحصائي رسمي على نقطة النهاية هذه).
وفي الدراسة ZEP117115، أدّى العلاج باستخدام يوميكليدينيوم/ فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام إلى انخفاض خطورة تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن، مقارنةً بعقار تيوتروبيوم (تحليل الوقت لأول تفاقم للمرض: نسبة الخطورة (HR) ٠,٥، ٩٥٪ فاصل الثقة ٠,٣ إلى ١,٠، انخفاض الخطورة ٥٠٪، p =٠,٠٤٤).

***دراسات داعمة لتحمل الجهد البدني على مدار ٣ أشهر***

تم تقييم تحمل الجهد البدني باستخدام اختبار القدرة على تحمّل المشي ذهابًا وإيابًا (ESWT) في مرضى الانسداد الرئوي المزمن البالغين ممن يعانون من فرط الانتفاخ (السعة الوظيفية المتبقية [FRC] >١٢٠٪) في دراستين سريريتين مكررتين على مدار ١٢ أسبوعًا.
وفي إحدى الدراسات (DB2114418)، أظهر العلاج باستخدام يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام تحسنًا مهمًا من الناحية الإحصائية على الدواء الوهمي في وقت تحمّل الجهد البدني (EET) الذي تم الحصول عليه بعد ٣ ساعات من تناول الجرعة في الأسبوع الثاني عشر في ٦٩,٤ ثانية (p =٠,٠٠٣). وتم رصد تحسن في وقت تحمّل الجهد البدني، مقارنةً بالدواء الوهمي، في اليوم الثاني، واستمر إلى الأسبوع السادس والأسبوع الثاني عشر. وفي الدراسة الثانية (DB2114417)، لم يُظهر العلاج باستخدام يوميكليدينيوم/فيلانتيرول ٢٥/٦٢,٥ ميكروجرام تحسنًا مهمًا من الناحية الإحصائية مقارنةً بالدواء الوهمي في وقت تحمّل الجهد البدني (٢١,٩ ثانية؛ p >٠,٠٥).
في الدراسة DB2114418، أظهر يوميكليدينيوم/فيلانتيرول تحسنًا مهمًا من الناحية الإحصائية مقارنةً بالدواء الوهمي في التغيّر من القيمة القاعدية للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات في الأسبوع الثاني عشر عند ٠,٢٤ لترًا (p <٠,٠٠١)، وتحسنات مهمة من الناحية الإحصائية مقارنةً بالدواء الوهمي في التغيّر من القيمة القاعدية في قياسات حجم الرئة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات وبعد ٣ ساعات من الجرعة في الأسبوع الثاني عشر (السعة الشهيقيّة: ٠,٢٤ لترًا و٠,٣٢ لترًا على التوالي، والحجم المتبقي: ٠,٤٧ لترًا و٠,٦٤ لترًا على التوالي، والسعة الوظيفية المتبقية: ٠,٣٥ لترًا و٠,٥٢ لترًا على الترتيب؛ وكلها p <٠,٠٠١). في الدراسة DB2114417، أظهر يوميكليدينيوم/فيلانتيرول تحسنًا ذا دلالة سريرية مقارنةً بالدواء الوهمي في التغيّر من القيمة القاعدية للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات في الأسبوع الثاني عشر عند ٠,٢١ لترًا، وتحسنات مقارنةً بالدواء الوهمي في التغيّر من القيمة القاعدية في قياسات حجم الرئة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات وبعد ٣ ساعات من الجرعة في الأسبوع الثاني عشر (السعة الشهيقيّة: ٠,٢٠ لترًا و٠,٢٤ لترًا على التوالي، والحجم المتبقي: ٠,٢٩ لترًا و٠,٣٥ لترًا على التوالي، والسعة الوظيفية المتبقية: ٠,٢٤ لترًا و٠,٣٠ لترًا على التوالي).

**معلومات غير سريرية**

في الدراسات غير السريرية مع كل من يوميكليدينيوم وفيلانتيرول، كانت النتائج مرتبطة عادةً بالخصائص الدوائية الأساسية لأيّ من مناهضات مستقبل المسكارين أو ناهضات بيتا-٢على التوالي و/أو التهيج الموضعي. ولم يُسبب استعمال يوميكليدينيوم وفيلانتيرول معًا أي تسمم جديد. تعكس البيانات التالية الدراسات التي أُجريت على كل مكون من مكونات هذا العقار.

**التسرطن/إحداث الطفرات**

لم يكن يوميكليدينيوم سامًا للجينات في مجموعة قياسية من الدراسات، كما أنه لم يكن مسرطنًا في دراسات الاستنشاق مدى الحياة في الفئران أو الجرذان عند فترات تعرّض بلغت ≤ ٢٦ أو ≤ ٢٢ ضعف التعرّض السريري البشري ليوميكليدينيوم ٦٢,٥ ميكروجرام، وفقًا للمنطقة تحت المنحنى (AUC)، على التوالي.
وتشير دراسات التسمم الجيني إلى أن فيلانتيرول لا يمثل خطرًا سامًا على جينات البشر. وبما يتوافق مع نتائج ناهضات بيتا-٢ الأخرى، تسبّب فيلانتيرول، خلال دراسات الاستنشاق مدى الحياة، في تأثيرات تكاثرية في الجهاز التناسلي لأنثى الجرذان والفئران، وفي الغدة النخامية للجرذان. ولم يكن هناك ارتفاع في حدوث الأورام في الجرذان أو الفئران، عند فترات تعرّض بلغت ٠,٥ أو ١٣ مرة ضعف التعرّض السريري البشري لفيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام وفقًا للمنطقة تحت المنحنى، على التوالي.

**السمية التناسلية**

لم يكن لأي من يوميكليدينيوم أو فيلانتيرول أي آثار معاكسة على خصوبة الذكور أو الإناث في الجرذان.
أن يوميكليدينيوم لم يكن ذا تأثير ماسخ للأجنة في الجرذان أو الأرانب. في إحدى دراسات ما قبل الولادة وبعدها، تسبب استعمال يوميكليدينيوم تحت الجلد مع الجرذان في انخفاض وزن الجسم لدى الأم واستهلاك الطعام وانخفاض طفيف في وزن جسم الجرو في مرحلة ما قبل الفطام لدى الأمهات اللاتي تم إعطاؤهن جرعة ١٨٠ ميكروجرام لكل كيلوجرام في اليوم (تقريبًا ٨٠ ضعف التعرّض السريري البشري لما يبلغ ٦٢,٥ ميكروجرام من يوميكليدينيوم، وفقًا للمنطقة تحت المنحنى، AUC).
لم يكن فيلانتيرول ماسخًا للأجنة في الجرذان. في دراسات الاستنشاق التي أُجريت على الأرانب، أحدث فيلانتيرول تأثيرات مماثلة لتلك التي تم رصدها مع ناهضات بيتا-٢ الأخرى (الحنك المشقوق والأجفان المفتوحة والاندماج القصّيّ وثنية الأطراف/سوء الاستدارة) عند ٦ أضعاف التعرّض السريري البشري وفقًا للمنطقة تحت المنحنى(AUC) . وعند إعطاء فيلانتيرول تحت الجلد، لم تكن هناك أي تأثيرات عند ٣٦ ضعف التعرض السريري البشري لفيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام وفقًا للمنطقة تحت المنحنى(AUC) .

**التفاصيل الصيدلانية**

**قائمة مواد السواغ**

لاكتوز أحادي الهيدرات (يحتوي على بروتين الحليب)
(٢٥ ملجم من اللاكتوز أحادي الهيدرات لكل جرعة)
سترات الماغنيسوم

**احتياطات خاصة للتخزين**

لا تخزن الدواء في درجة حرارة أعلى من ٣٠ درجة مئوية.

**فترة الصلاحية عند الاستخدام:**

يجوز تخزين المستحضر، بعد إزالته من العلبة، لفترة لا تتجاوز ٦ أسابيع.

**طبيعة العبوة ومحتوياتها**

يحتوى بخاخ إليبتا البلاستيكي على جسم رمادي فاتح وغطاء أحمر للقطعة الفموية وعداد للجرعات، معبأ في عبوة من الورق الصفائحي تحتوي على كيس مجفف. والعبوة مغلّفة بغطاء من رقاقة معدنية يمكن إزالته.
يحتوى البخاخ على شريطين من ٣٠ فقاعة موزعة بانتظام، تحتوي كل منها على مسحوق أبيض.
رقم إصدار GDS: ٠٣
تاريخ الإصدار: ١١ أبريل ٢٠١٤

**جهة التصنيع:**

Glaxo Operations UK Limited*, Ware, Hertfordshire, UK.
* عضو مجموعة شركات GSK.
أنورو وإليبتا علامتان تجاريتان مملوكتان لمجموعة شركات GSK.
وقد تم تطوير أنورو إليبتا بالتعاون مع شركة .Theravance, Inc

© لعام ٢٠١٣ لمجموعة شركات GSK. جميع الحقوق محفوظة.

**هذا المنتج عبارة عن دواء**

والدواء هو منتج يؤثر على صحتك ويُعرضك استخدامه على نحو مخالف للتعليمات للخطر.
لذا؛ اتبع تعليمات الطبيب بمنتهى الدقة، إلى جانب طريقة الاستخدام وتعليمات الصيدلي الذي باع لك الدواء.
الطبيب والصيدلي هما أهل الخبرة في مجال الأدوية وفوائدها ومخاطرها.
لا تقطع فترة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
لا تكرر نفس الوصفة الطبية دون استشارة طبيبك المعالج.
احفظ جميع الأدوية بعيدًا عن متناول الأطفال.

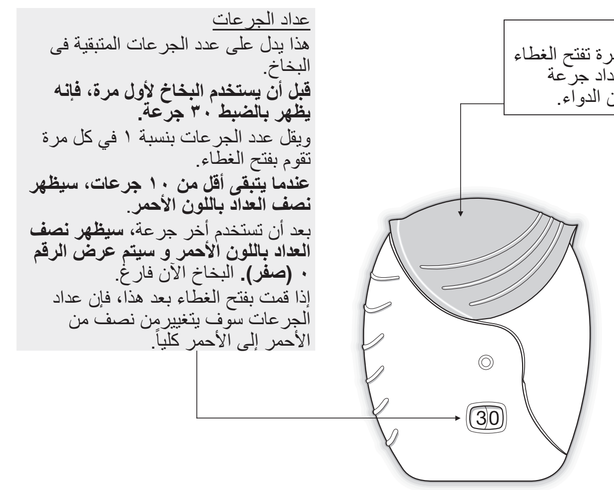
**مجلس وزراء الصحة العرب، اتحاد الصيادلة العرب.**

**الاستخدام والتعامل**

عند استخدامك بخاخ إليبتا لأول مرة، لن تحتاج إلى التأكد من عمله بشكل مناسب، كما أنك لست بحاجة إلى تحضيره للاستخدام بأي طريقة خاصة. فما عليك سوى اتباع التعليمات أدناه.
البخاخ معبأ في علبة تحتوي على كيس مجفف لتقليل الرطوبة. تخلّص من هذا الكيس — ولا تأكله أو تستنشقه.
عند إخراجك البخاخ من العبوة المحكمة، سيكون في وضع "الإغلاق". لا تفتح البخاخ حتى تكون جاهزًا لاستنشاق جرعة الدواء.
تنطبق التعليمات الإرشادية المبينة أدناه لبخاخ إليبتا الذي يحتوي على ٣٠ جرعة أيضًا على بخاخ إليبتا الذي يحتوي على ٧ جرعات.

١) **تفضل بقراءة هذا قبل بدء الاستعمال**

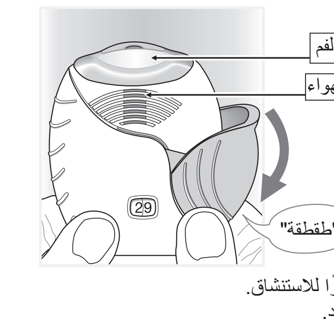
إذا فتحت الغطاء وأغلقته بدون استنشاق الدواء، فسوف تفقد الجرعة.
سوف يتم احتجاز الجرعة المفقودة داخل البخاخ بشكل آمن، إلا أنها لن تعد متوفرة للاستنشاق.
ومن غير المحتمل أن تأخذ دواءً إضافيًا أو جرعة مزدوجة عن غير قصد في استنشاقة واحدة.




٢) **تحضير الجرعة**

انتظر لفتح الغطاء حتى تصبح جاهزًا لأخذ جرعتك.
لا ترجّ البخاخ.

- **أزِح الغطاء لأسفل تمامًا حتى تسمع صوت "طقطقة".**

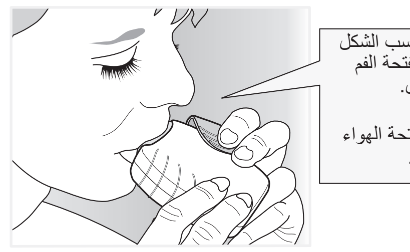



والآن أصبح المستحضر الدوائي الخاص بك جاهزًا للاستنشاق.
سيقلّل عداد الجرعات رقم الجرعة بمقدار ١ للتأكيد.

- إذا لم يقلّل عداد الجرعات رقم الجرعة عند سماعك صوت "طقطقة"، فإن البخاخ لن يوصِّل جرعة الدواء. لذا أعده إلى الصيدلي لطلب المشورة.
- لا ترجّ البخاخ في أي وقت.

٣) **استنشاق الدواء الخاص بك**

- أثناء إمساك البخاخ بعيدًا عن فمك، أخرج زفير بقدر ما هو مريح. ولكن مع عدم الزفير داخل البخاخ.
- ضع القطعة الفموية بين شفتيك، وأغلق شفتيك حولها بإحكام. لا تُعيق فتحة الهواء بأصابعك.

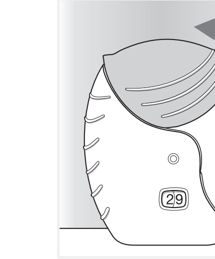



- خذ شهيقًا طويلاً وثابتًا وعميقًا. واحتجز هذا النَفَس لأطول فترة ممكنة (٣-٤ ثوانٍ على الأقل).
- أخرج البخاخ من فمك.
- اطرد النَفَس ببطء وبلطف.

ربما لا تتمكن من تذوق الدواء أو الشعور به، حتى مع استخدامك البخاخ بطريقة صحيحة.

٤) **إغلاق البخاخ**

إذا أردت تنظيف القطعة الفموية، فاستخدم منديلاً ورقيًا جافًا قبل أن تغلق الغطاء.




- أزِح الغطاء إلى أعلى إلى أبعد مسافة ممكنة لتغطية القطعة الفموية.

Theravance