

أونبريز بريزهيالار®

كبسولات صلبة تحتوي على مسحوق للاستنشاق

التركيب

المادة الفعالة: إنداكاتيرول

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

الشكل الصيدلاني

كبسولات صلبة تحتوي على ١٥٠ ميكروجرام مسحوق للاستنشاق

كبسولات صلبة تحتوي على ٣٠٠ ميكروجرام مسحوق للاستنشاق

كمية المادة الفعالة

كبسولات صلبة تحتوي على ١٥٠ ميكروجرام / إنداكاتيرول، بما يكافئ ١٩٤ ميكروجرام / إنداكاتيرول ماليات

الجرعة المنصرفة (أي الجرعة التي تخرج من فوهة بخاخة أونبريز بريزهيالار®) هي ١٢٠ ميكروجرام / إنداكاتيرول ماليات.

يجب استعمال أونبريز بريزهيالار يومياً في نفس الموعد من اليوم.

الجرعة في فئات خاصة من المرضى

المرضى المسنون

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المسنين.

الأطفال

COPD ليس من الأمراض المهمة في الأطفال (تحت ١٨ سنة من العمر). لذلك لم تُجر دراسات على أونبريز بريزهيالار في الأطفال.

الضعف الكبدى أو الكلوى

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم ضعف كبدى طفيف أو متوسط أو ضعف كلوى. لا توجد بيانات بشأن استعمال أونبريز بريزهيالار في المرضى الذين لديهم ضعف كبدى شديد (الدرجة C على مقياس تشايلد؛ انظر الفارماكولوجيا الإكلينيكية تحت بند الخواص والآثار).

طريقة الاستعمال

يجب استعمال كبسولات أونبريز بريزهيالار فقط بالاستنشاق بالفم، فقط باستخدام البخاخة أونبريز بريزهيالار. لا ينبغي بلع كبسولات أونبريز بريزهيالار. يجب أن تحفظ دائماً كبسولات أونبريز بريزهيالار في عبوتها النفضية، ولا ينبغي إخراجها من عبوتها إلا قبل الاستعمال مباشرة. في

كبسولات صلبة تحتوي على ٣٠٠ ميكروجرام / إنداكاتيرول، بما يكافئ ٣٨٩ ميكروجرام / إنداكاتيرول ماليات

الجرعة المنصرفة (أي الجرعة التي تخرج من فوهة بخاخة أونبريز بريزهيالار®) هي ٢٤٠ ميكروجرام / إنداكاتيرول ماليات.

دواعي الاستعمال / الاستخدامات الممكنة

يوصى باستعمال أونبريز بريزهيالار للعلاج الاستمراري الموسع للشعب في حالات انسداد المسالك الهوائية في المرضى البالغين الذين لديهم مرض رئوي انسدادى مزمن (COPD).

الجرعة وطريقة الاستعمال

الجرعة

البالغون

الجرعة الموصى بها من أونبريز بريزهيالار هي استنشاق محتويات كبسولة واحدة ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، باستخدام بخاخة أونبريز بريزهيالار. لا ينبغي زيادة الجرعة إلا بناء على استشارة طبية.

ثبت أن استنشاق محتويات كبسولة واحدة ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، باستخدام بخاخة أونبريز بريزهيالار، يُعطي فائدة إكلينيكية إضافية فيما يخص بضيق التنفس، لا سيما في المرضى الذين لديهم COPD شديد. الجرعة القصوى هي ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً.

الآثار الجهازية

رغم أنه لا تُشاهد عادةً أي آثار هامة إكلينيكية على الجهاز القلبي الوعائى عقب استعمال أونبريز بريزهيالار بالجرعة الموصى بها، إلا أنه يجب توخي الحذر عند استعمال إنداكاتيرول - شأنه شأن سائر مشدّدات بيتا الأدرينالية - في المرضى الذين لديهم اضطرابات قلبية وعائية. هذا ينطبق بصفة خاصة على المرضى الذين لديهم قصور تاجي، واضطرابات في النظم القلبي، وارتفاع ضغط الدم، وفي مرضى الصرع أو الانسمام الدرقى، والمرضى الذين يستجيبون بشكل غير معتاد لمشدّدات بيتا الأدرينالية. لم تُجر دراسات موسعة على استعمال أونبريز بريزهيالار في المرضى بهذه الأمراض.

شأنه شأن سائر مشدّدات بيتا الأدرينالية، قد يؤدي إنداكاتيرول إلى حدوث تأثير قلبي وعائي يُعتد به إكلينيكية في بعض المرضى، والذي يُقاس من خلال زيادة سرعة النبض، وارتفاع ضغط الدم، و/أو زيادة الأعراض. عند حدوث مثل هذه الآثار، قد يلزم وقف العلاج. بالإضافة إلى ذلك، تُشير التقارير إلى أن مشدّدات بيتا الأدرينالية تُحدّد تغيرات في رسم القلب الكهربى (ECG) في شكل تسطح الموجة T، وإطالة المسافة QT، وانخفاض القطع ST. الدلالة الإكلينيكية لهذه المشاهدات غير معروفة.

قد تؤدي مشدّدات بيتا الأدرينالية إلى نقص ملموس في بوتاسيوم الدم في بعض المرضى، مما قد يسبب آثاراً مناوئة في الجهاز القلبي الوعائى. عادةً يكون نقص بوتاسيوم المصل عابراً ولا يحتاج إلى إضافات تكميلية. في المرضى الذين لديهم COPD شديد، قد

حالة نسيان إحدى الجرعات، يجب تناول الجرعة التالية في موعدها المعتاد في اليوم التالي.

موانع الاستعمال

الحساسية المفرطة تجاه المادة الفعالة، أو اللاكتوز، أو أي من السواغ الأخرى.

التحذيرات والاحتياطات

الربو

لا ينبغي استعمال أونبريز بريزهيالار في حالات الربو.

التشنج الشعبي التناقضى

مثلما يحدث مع الأنواع الأخرى من العلاج بالاستنشاق، قد يؤدي أونبريز بريزهيالار إلى التشنج الشعبي التناقضى الذي قد يكون مهدداً للحياة. إذا حدث تشنج شعبي تناقضى يجب أن يوقف فوراً استعمال أونبريز بريزهيالار ويتم إعطاء علاج بديل.

تدهور المرص

لا يوصى باستعمال أونبريز بريزهيالار كعلاج ابتدائي للنوبات الحادة من التشنج الشعبي، أي كعلاج إنقاذي. في حالة تدهور COPD أثناء استعمال أونبريز بريزهيالار، يجب إعادة تقييم المريض وإعادة تقييم النظام العلاجي المستخدم. لا ينبغي زيادة الجرعة اليومية من أونبريز بريزهيالار فوق الحد الأقصى للجرعة.

لبوتاسيوم، إلى اشتداد الآثار الممكنة الخافضة لبوتاسيوم الدم التي تزاوّلها مشدّدات بيتا الأدرينالية (انظر التحذيرات والاحتياطات).

حاصرات بيتا الأدرينالية

قد تؤدي حاصرات بيتا الأدرينالية إلى إضعاف أو إبطال مفعول مشدّدات بيتا الأدرينالية. لذلك لا ينبغي إعطاء أونبريز بريزهيالار بالاشتراك مع حاصرات بيتا الأدرينالية (ويشمل ذلك قطرات العين) ما لم تكن هناك مبررات إكلينيكية حتمية لاستخدامها. عند الضرورة، يُفضل استعمال حاصرات بيتا الأدرينالية الانتقائية للقلب، ومع ذلك يجب أن تُستعمل بحذر.

التأثيرات الدوائية الأيضية والمعتمدة على المواد الناقلة

يؤدي تثبيط الأنظمة الأساسية التي تساهم في تصفية إنداكاتيرول، وهي CYP3A4 و P-جلابوبروتين (Pgp)، إلى زيادة التعرّض الجهازي لإنداكاتيرول بما يصل إلى الضعف. حجم الزيادة في التعرّض بسبب التأثيرات لا يُتّرى أي مخاوف من حيث الأمان نظراً لوجود خبرة عن أمان استعمال أونبريز بريزهيالار في الدراسات الإكلينيكية لمدة تصل إلى سنة واحدة بجرعات تصل إلى ضعف الجرعة العلاجية القصوى الموصى بها.

لم يثبت أن إنداكاتيرول يُحدث تأثيرات دوائية مع الأدوية المرافقة. أشارت الأبحاث في زجاجيات المختبر إلى أن قدرة إنداكاتيرول على التسبب في

هناك مخاطرة نظرية بأن المستحضرات الدوائية التي يُعرّف أنها تطيل المسافة QTc يكون لها تأثيرات متعلقة بالمفعول الدوائي مع إنداكاتيرول وتزيد من إمكانية حدوث اضطراب في النظم البطيئى. من أمثلة هذه المستحضرات الدوائية بعض مضادات الهستامين (مثل ترفينادين، ميزولاستين)، وبعض الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي (مثل كينيدين)، وفينوثازين، وإريثرومايسين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. قد يؤدي الاستعمال المتزامن لسائر الأدوية الحاكية للسميثاوي إلى اشتداد الآثار القلبية الوعائية المناوئة. يجب توخي الحذر عند إعطاء أونبريز بريزهيالار للمرضى الذين يتلقون علاجاً مرافقاً بمثبطات MAO أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، نظراً لإمكانية اشتداد تأثير منبهات بيتا على الجهاز القلبي الوعائى.

قد يكون للعلاج المرافق بأدوية ليفودوبا، وليفونابروكسين، وأوكسيتوسين، تأثير سلبي على تحمل القلب للأدوية الحاكية للسميثاوي بيتا.

محاكيات السميثاوي

قد يؤدي الإعطاء المتزامن لسائر المواد الحاكية للسميثاوي (بمفردها أو كجزء من العلاج المُوْتلف) إلى اشتداد الآثار غير المرغوبة الناتجة عن أونبريز بريزهيالار (انظر التحذيرات والاحتياطات).

نقص بوتاسيوم الدم

قد يؤدي العلاج المتزامن بمشقتات ميثيل زانثين، أو الستيرويدات، أو مدرات البول غير المقتصدة

يشدّد نقص بوتاسيوم الدم بسبب نقص الأكسجة والعلاج المرافق (انظر التأثيرات)، مما قد يُزيد من القابلية لاضطرابات النظم القلبي.

كانت التغيرات الملحوظة إكلينيكية في جلوكوز الدم نادرة الحدوث أثناء الدراسات الإكلينيكية مع أونبريز بريزهيالار بالجرعات الموصى بها. لم تُجر أبحاث على أونبريز بريزهيالار في مرضى النوع ١ من مرض السكر أو الحالات غير المنضبطة من النوع ٢ من مرض السكر. من المعروف أن مشدّدات بيتا الأدرينالية قد تؤدي إلى ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم. في مرضى السكر، يجب مراقبة مستويات الجلوكوز في الدم مراقبة دقيقة عقب بدء استعمال أونبريز بريزهيالار.

شأنه شأن سائر المستحضرات الدوائية الأدرينالية بيتا، التي تُؤخذ بالاستنشاق، لا ينبغي استعمال أونبريز بريزهيالار بجرعات أعلى، أو مرات أكثر، مما هو موصى به.

لا ينبغي استعمال أونبريز بريزهيالار بالاشتراك مع سائر مشدّدات بيتا الأدرينالية طويلة المفعول (انظر التأثيرات).

يحتوي أونبريز بريزهيالار على لاكتوز، وبالتالي لا ينبغي استعماله في المرضى الذين لديهم عدم تحمل اللاكتوز.

التأثيرات

المستحضرات الدوائية التي يُعرّف أنها تطيل المسافة QTc

مثلما يحدث مع سائر مشدّدات بيتا الأدرينالية،

تأثرات أيضا مع المستحضرات الدوائية بمستويات التعرض الجهازي التي تتحقق في الممارسة الإكلينيكية تكاد تكون منعدمة.

الحمل والإرضاع

الحمل

لا توجد بيانات إكلينيكية متاحة عن استعمال أونبريز بريزهيلار في مريضات COPD الحوامل. أظهرت الدراسات في الحيوانات وجود سُمية تناسلية مصحوبة بزيادة معدل حدوث تفاوت يعينه في عظام الأرناب (انظر البيانات قبل الإكلينيكية). إن المخاطرة الكامنة على البشر غير معروفة. نظراً لعدم وجود دراسات مناسبة وجيدة الضبط في النساء الحوامل، لا ينبغي استعمال إنداكاتيرول أثناء الحمل إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة تبرر المخاطرة الكامنة على الجنين.

المخاض والولادة

شأنه شأن سائر مشدودات بيتا، الأدرينالية، قد يؤدي أونبريز بريزهيلار إلى تثبيط الولادة بسبب تأثيره الرخي لعضلات الرحم المساء.

الإرضاع

لا يعرف ما إذا كان إنداكاتيرول يُفرز في لبن الإنسان. وقد تم اكتشاف المادة في لبن الجرذان المرضعة. حيث أن العديد من الأدوية يُفرز في لبن الإنسان، لذلك فشأنه شأن سائر مشدودات بيتا، الأدرينالية التي تؤخذ بالاستنشاق، لا ينبغي التفكير في إعطاء

١٠

أونبريز بريزهيلار للنساء المرضعات إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة للأمر أكبر من أي مخاطرة ممكنة على الرضيع.

الخصوبة

لم تكشف الدراسات التناسلية وغيرها من البيانات المستمدة من الدراسات في الحيوانات عن أي مشكلة أو مشكلة كامنة متعلقة بالخصوبة سواء في الذكور أو الإناث.

الأثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

لم تُجر دراسات على آثار أونبريز بريزهيلار على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات.

الأثار المناوئة

ملخص نمط الأمان

الأثار المناوئة الأكثر شيوعاً مع الجرعات الموصى بها هي التهاب الأنف والبلعوم (٨٦.٧٪)، والسعال، وعدوى المسالك التنفسية العلوية، والصداع. وقد كانت هذه الأثار في غالبيتها العظمى طفيفة أو متوسطة، وأصبحت أقل تكراراً مع استمرار العلاج. بالجرعات الموصى بها، يُبدي نمط التفاعلات الدوائية المناوئة لأونبريز بريزهيلار في مرضى COPD آثاراً جهازية لا يُعتد بها إكلينيكيًا من التثبيط الأدرينالي بيتا. وكان متوسط التغيرات في سرعة القلب أقل من ضربة واحدة في الدقيقة. وكان تسرع القلب غير شائع، وتم الإبلاغ عنه بمعدل مماثل لما يحدث مع العلاج المموه. لم تُكتشف أي إطالة هامة في المسافة

١١

اضطرابات عامة ومتاعب في موضع الإعطاء

شائع: عناء في الصدر^٢.

اضطرابات الأيض والتغذية

شائع: مرض السكر^١.

١ التفاعلات الدوائية المناوئة في الدراسة B2334. عدد المرضى الذين تلقوا ٣٠٠ ميكروجرام إنداكاتيرول، أو العلاج المموه، مرة واحدة يومياً: n = ٤٣٧ و ٤٣٢، على الترتيب.

٢ التفاعلات الدوائية المناوئة من قاعدة بيانات أمان COPD على مدى ٦ شهور. تشمل جميع التفاعلات الدوائية المناوئة في الدراسة B2335S وتلك التي حدثت خلال السنة شهور الأولى من الدراسة B2334. عدد المرضى الذين تلقوا ١٥٠ ميكروجرام أو ٣٠٠ ميكروجرام إنداكاتيرول، أو العلاج المموه، مرة واحدة يومياً: n = ٤١٦ و ٨٥٣ و ٨٥٠، على الترتيب.

٣ التفاعلات الدوائية المناوئة في الدراسة B2335S. عدد المرضى الذين تلقوا ١٥٠ ميكروجرام أو ٣٠٠ ميكروجرام إنداكاتيرول، أو العلاج المموه، مرة واحدة يومياً: n = ٤١٦ و ٤١٦ و ٤١٨، على الترتيب.

نمط أمان أونبريز بريزهيلار مع جرعة أعلى، هي ٦٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً. كان مماثلاً في مجمله لما يحدث مع الجرعات الموصى بها. التفاعلات الدوائية المناوئة الإضافية كانت في شكل وذمة طرفية ورعشة. حدث التهاب الأنف والبلعوم

١٤

المذكورة هنا يُشير إلى الترتيب التنازلي لمعدلات حدوث التفاعلات المناوئة في هذه الأجهزة والأعضاء. داخل كل فئة من فئات الأجهزة والأعضاء، الأثار المناوئة مذكورة طبقاً لمعدلات تكرارها، حيث تُذكر أولاً التفاعلات الأكثر تكراراً. بالإضافة إلى ذلك، فإن فئة معدل التكرار مذكورة أيضاً لكل تفاعل مناوئ باستخدام الاتفاق التالي (CIOMS III): شائع جداً (<١٠/٪): شائع (<١٠٠/٪) إلى <١٠٠٠/٪)؛ غير شائع (<١٠٠٠/٪) إلى <١٠٠٠٠/٪)؛ نادراً (<١٠٠٠٠/٪)؛ ويشمل الحالات المنزلة.

العدوى بالجراثيم والطفيليات

شائع جداً: التهاب الأنف والبلعوم (٨٦.٧٪)

شائع: عدوى المسالك التنفسية العلوية^٢، التهاب الجيوب الأنفية^٢، التهاب رئوي^٢.

اضطرابات تنفسية وصدرية ومنصفية

شائع: سعال^٢، ألم في البلعوم والحنجرة^٢، رشع من الأنف^٢.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائع: صداع^٢، تشوش الحس^٢.

اضطرابات في الجلد والأنسجة تحت الجلدية*

شائع: تشنج عضلي^٢، ألم عضلي^٢، ألم في العنق^٢.

اضطرابات قلبية

شائع: رجفان أذيني^٢.

غير شائع: نبضة صدرية^٢.

١٣

في الحالات الشديدة، يجب إدخال المريض إلى المستشفى. يمكن التفكير في استخدام حاصرات البيتا الانتقائية للقلب، ولكن يجب أن يتم ذلك تحت إشراف الطبيب وبمنتهى الحذر حيث أن استعمال حاصرات البيتا الأدرينالية قد يؤدي إلى التشنج الشعبي.

من غير المرجح أن يحدث تسمم حاد عقب تناول كبسولات أونبريز بريزهيلار بالفم على سبيل الخطأ وذلك لأن التوافر الحيوي لإنداكاتيرول منخفض.

الخواص والآثار

الكود ATC: R03AC18

الفارماكولوجيا الإكلينيكية

آلية المفعول

إنداكاتيرول هو مشدد أدرينالي بيتا، مفعوله فوق الطويل، للاستعمال مرة واحدة يومياً. الأثار الدوائية لمشدودات مستقبلات بيتا، الأدرينالية، بما فيها إنداكاتيرول، ترجع على الأقل جزئياً إلى تثبيته أدينيل سيكليز داخل الخلية، وهو الإنزيم الذي يحفز تحويل أدينوزين تراي فوسفات (ATP) إلى ٣'، ٥'-أدينوزين مونوفوسفات الحلقي (مونوفوسفات حلقي). يؤدي ارتفاع مستويات أدينوزين مونوفوسفات (AMP) الحلقي إلى ارتخاء العضل الأملس للشعب الهوائية.

خواص الأثار الدوائية

لوحظ بشكل ثابت حدوث تحسن ملموس في الوظيفة الرئوية (FEV_١) على مدار ٢٤ ساعة في دراسات الأثار

١٦

QTcF بالمقارنة مع العلاج المموه. كان معدل حدوث إطالة هامة في المسافة QTcF (أي < ٤٥٠ ملي ثانية [الذكور] و < ٤٧٠ ملي ثانية [الإناث]) ومعدل الإبلاغ عن نقص بوتاسيوم الدم مماثلاً لما يحدث مع العلاج المموه. كان متوسط التغيرات القسوى لجلوكوز الدم مع أونبريز بريزهيلار مماثلاً لما يحدث مع العلاج المموه.

وصف فئات المرضى

شملت المرحلة ٣ من البرنامج التطويري الإكلينيكي لأونبريز بريزهيلار ٦ دراسات رئيسية في ٤٤٦٠ مريضاً مُشخصين إكلينيكيًا بأن لديهم COPD متوسط إلى شديد. وقد تم تجميع بيانات الأمان من هذه الدراسات من ٢١٥٤ مريضاً تلقوا ما يصل إلى ٦٠٠ ميكروجرام إنداكاتيرول مرة واحدة يومياً. من بين هؤلاء المرضى الـ ٢١٥٤، تلقى ٦٢٧ مريضاً ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، وتلقى ٨٥٣ مريضاً ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً. حوالي ٤٠٪ من المرضى كان لديهم COPD شديد. وكان متوسط أعمار المرضى ٦٣ سنة؛ و ٤٧٪ منهم يبلغون من العمر ٦٥ سنة فأكثر. وكانت الغالبية (٨٨٪) من الجنس الأبيض.

التفاعلات الدوائية المناوئة في الدراسات الإكلينيكية
التفاعلات الدوائية المناوئة مذكورة في الجدول التالي وفقاً لتصنيف MedDRA الخاص بالأجهزة والأعضاء. وقد كانت أنماط الأمان في قواعد بيانات أمان COPD متماثلة بعد ٣ شهور، و ٦ شهور، و ١٢ شهراً من العلاج. وتسلسل فئات الأجهزة والأعضاء

١٢

والتشنج العضلي بشكل أكثر شيوعاً عما يحدث مع الجرعات الموصى بها.

تفاعلات دوائية مناوئة منتقاة

في الدراسات الإكلينيكية من المرحلة ٣، لاحظ مقدمو الرعاية الصحية أثناء الزيارات الإكلينيكية أن ١٧-٢٠٪ من المرضى، في المتوسط، حدث لديهم سعال فردي، عادة خلال ١٥ ثانية عقب الاستنشاق، واستمر بصفة نمطية لمدة ٥ ثوان. وكانت القدرة على تحمّل هذا السعال عقب الاستنشاق جيدة بصفة عامة، ولم يضطر أي من المرضى أن ينسحب من الدراسات بسببه مع الجرعات الموصى بها. لا يوجد دليل على أن هذا السعال عقب الاستنشاق مصحوب بتشنج شعبي، أو نوبات تفاقم، أو تدهور المرض، أو فقدان الفاعلية.

تجاوز الجرعة

في مرضى COPD، أدى إعطاء جرعات مفردة ١٠ أضعاف الجرعة العلاجية القسوى الموصى بها إلى زيادة متوسطة في سرعة النبض، وفي ضغط الدم الانقباضي، وفي المسافة QTc. من المتوقع أن يؤدي تجاوز جرعة إنداكاتيرول إلى اشتداد الأثار النمطية لمنبهات بيتا، الأدرينالية، أي تسرع القلب، الرعشة، الخفقان، الصداع، الغثيان، القيء، خفة الرأس، اضطرابات النظم البطيني، الحمض الأيضي، نقص بوتاسيوم الدم، وارتفاع السكر في الدم. يوصى بإعطاء العلاج الداعم وعلاج الأعراض.

١٥

الجرعات العلاجية الموصى بها. لم يوجد دليل على وجود علاقة بين التركيز وبين دلتا QTc في نطاق الجرعات التي تم تقييمها.

تم تقييم آثار أونبريز بريزهيلار على سرعة القلب والنظم القلبي من خلال تسجيل الرسم القلبي الكهربائي المستمر على مدى ٢٤ ساعة (المراقبة هولتر) في مجموعة فرعية من ٦٠٥ مريضاً لديهم COPD من دراسة مزدوجة السرعة، مضبوطة بالعلاج المموه، من المرحلة ٣، على مدى ٢٦ أسبوعاً (انظر الدراسات الإكلينيكية أدناه). تم إجراء المراقبة هولتر مرة عند خط البداية وحتى ٣ مرات خلال فترة العلاج على مدى ٢٦ أسبوعاً.

من خلال مقارنة متوسط سرعات القلب على مدى ٢٤ ساعة، لم تظهر أي زيادة عن خط البداية مع كلتا الجرعتين الموصى بهما. تم تحليل سرعة القلب كل ساعة وكان التحليل متماثلاً لكلتا الجرعتين، والعلاج المموه، وتينوتروبام.

الأثار على مستويات بوتاسيوم المصل وجلوكوز البلازما

لم تُشاهد أي تغيرات يُعتد بها إكلينيكيًا في مستويات بوتاسيوم المصل أو جلوكوز البلازما في دراسة مزدوجة السرعة، مضبوطة بالعلاج المموه، من المرحلة ٣، على مدى ٢٦ أسبوعاً.

الدراسات الإكلينيكية

شملت المرحلة ٣ من البرنامج التطويري الإكلينيكي لأونبريز بريزهيلار ٦ دراسات رئيسية في

١٨

الدوائية والفاعلية الخاصة بأونبريز بريزهيلار. وكان بدء المفعول سريعاً خلال ٥ دقائق من استنشاق أونبريز بريزهيلار، بالمقارنة مع تأثير سالبيوتامول وهو مشدد لبيتا، سريع المفعول. تم بلوغ الفاعلية القسوى بعد ساعتين إلى أربع ساعات من إعطاء الجرعة. لم يوجد دليل على تسرع المقاومة للتأثير الموسع للشعب بعد الإعطاء المتكرر لمدة تصل إلى ٥٢ أسبوعاً. التأثير الموسع للشعب لم يعتمد على توقيت إعطاء الجرعة (الصباح أو المساء).

في دراسة أجريت في ٢٧ مريضاً، أدى أونبريز بريزهيلار إلى تقليل فرط الانتفاخ سواء أثناء الحركة أو السكون في المرضى الذين لديهم COPD متوسط إلى شديد. وقد زادت سعة الشهيق أثناء التمرين البدني الثابت تحت الأقصى، بمقدار ٢١٧ ملليلتر، بالمقارنة مع العلاج المموه، عقب إعطاء ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً لمدة ١٤ يوماً. لوحظت أيضاً زيادة يُعتد بها إحصائياً في سعة الشهيق أثناء السكون، والقدرة على تحمّل التمرين، و FEV_١، وتحسن ملموس في قياسات ضيق التنفس.

الأثار على الفسيولوجيا الكهربية للقلب

تم تقييم تأثير أونبريز بريزهيلار على المسافة QT في دراسة مزدوجة السرعة، مضبوطة بالعلاج المموه والعلاج النشط (موكسيفلوكساسين) عقب جرعات متعددة من إنداكاتيرول لمدة أسبوعين في ٤٠٤ من المتطوعين الأصحاء. وقد ثبت عدم وجود مشاكل يُعتد بها متعلقة بإطالة المسافة QT وقادرة على إحداث حالة ما قبل اضطراب النظم القلبي عند استعمال

١٧

٤٤٦٠ مريضاً، يبلغون من المر ٤٠ سنة أو أكثر، ومُشخصين إكلينيكيًا بأن لديهم COPD. وقد وصلت مدة الدراسات الإكلينيكية حتى سنة واحدة. وكان لدى المرضى تاريخ عن التدخين على الأقل ٢٠ عبوة سنو، وكان لديهم FEV₁ عقب استعمال موسع الشعب > ٨٠٪ و < ٢٠٪ من القيمة الطبيعية المنتظرة، ونسبة FEV₁ / FVC أقل من ٧٠٪.

في دراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً مضبوطة بالعلاج الموه والعلاج النشط (تيوتروبيام مفتوح العنوان)، تم إجراؤها في ٢٠٥٩ مريضاً، كان متوسط التحسن في FEV₁ بعد ٥ دقائق بالمقارنة مع خط البداية عقب استعمال ١٥٠ ميكروجرام و ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً، ١٢ لترًا و ١٣ لترًا، على الترتيب. وكان متوسط ذروة التحسن، بالمقارنة مع خط البداية، بعد الجرعة الأولى (اليوم ١) ١٩٠.١٩ لترًا و ٢٤٠.٢٤ لترًا، على الترتيب، وزاد التحسن إلى ٢٣٠.٢٣ لترًا و ٢٦٠.٢٦ لترًا، على الترتيب، عند بلوغ حالة الثبات للأثار الدوائية (اليوم ١٤). عند نقطة الانتهاء الابتدائية (الأسبوع ١٢)، أبدت كلتا المجموعتين العلاجيتين ١٥٠ ميكروجرام و ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً أن FEV₁ عند مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتد بها عما حدث مع أولئك الذين تلقوا العلاج الموه (كلتاها ١٨٠.١٨ لترًا، > p < ٠.٠٠١) أو تيوتروبيام (٠.٠٥ لترًا، p = ٠.٠٠٤ و ٠.٠٠٤ لترًا، p = ٠.٠٠١ على الترتيب).

في هذه الدراسة، تم إجراء قياسات تنفسية متسلسلة في مجموعة فرعية من المرضى خلال اليوم (على مدار ٢٢ ساعة في كل حالة). وقد تم الحفاظ على تحسن

١٩

الوظيفة الرئوية لمدة ٢٤ ساعة بعد الجرعة الأولى، واستمر بشكل ثابت على مدى الفترة العلاجية ٢٦ أسبوعاً مع عدم وجود دليل على حدوث تحمّل. في دراسة على مدى ١٢ أسبوعاً مضبوطة بالعلاج الموه، تم إجراؤها في ٤١٦ مريضاً، وتم فيها تقييم الجرعة ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، كانت النتائج مماثلة للنتائج مع هذه الجرعة في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً. كان متوسط ذروة التحسن في FEV₁، بالمقارنة مع خط البداية، ٢٢٠.٢٢ لترًا بعد يوم واحد من العلاج مرة واحدة يومياً. عند نقطة الانتهاء الابتدائية (الأسبوع ١٢)، أدى إعطاء ١٥٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً إلى مستويات من FEV₁ عند مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتد بها عما حدث مع العلاج الموه (١٢٠.١٢ لترًا، > p < ٠.٠٠١).

في دراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً مضبوطة بالعلاج الموه والعلاج النشط (فورموتيرول)، تم إجراؤها في ١٧٢٢ مريضاً، لتقييم أونبريز برزهيلاز بالجرعة ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً وبالجرعة أكبر، كان متوسط التحسن في FEV₁ بعد ٥ دقائق بالمقارنة مع خط البداية ١٤٠.١٤ لترًا وكانت ذروة التحسن ٢٠٠.٢٠ لترًا بالمقارنة مع خط البداية بعد الجرعة الأولى (اليوم ١). عند نقطة الانتهاء الابتدائية (الأسبوع ١٢)، أدى إعطاء ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً إلى مستويات من FEV₁ عند مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتد بها عما حدث مع العلاج الموه (١٧٠.١٧ لترًا، > p < ٠.٠٠١) أو مع فورموتيرول (١٠١.٠١ لترًا، p = ٠.٠٠١). وقد تم الحفاظ على هذا التحسن في الوظيفة الرئوية على

٢٠

مدى الفترة العلاجية ٥٢ أسبوعاً مع عدم وجود دليل على فقدان الفاعلية عبر هذه الفترة. وكان أونبريز برزهيلاز متفوقاً على فورموتيرول من حيث FEV₁ عند مستوى القاع في جميع الزيارات.

في دراسة متعابرة على مدى أسبوعين مضبوطة بالعلاج الموه والعلاج النشط (سالميتيرول مفتوح العنوان)، تم إجراء القياسات التنفسية على مدى ٢٤ ساعة في ٦٨ مريضاً. بعد ١٤ يوماً من العلاج مرة واحدة يومياً، تم الحفاظ على التحسن في الوظيفة الرئوية، بالمقارنة مع العلاج الموه، على مدى ٢٤ ساعة. بالإضافة إلى ذلك، كان FEV₁ عند مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتد بها إحصائياً عما حدث مع سالميتيرول (٠.٠٩ لترًا، p = ٠.٠١١). تم الحصول على نتائج مماثلة مع القياسات التنفسية المتسلسلة بعد ٢٦ أسبوعاً في مجموعة فرعية من المرضى (عدد = ٢٢٦) من الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً. وقد أبدت كلتا الدراستين التحسن في FEV₁ بالمقارنة مع العلاج الموه عند استعمال أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً، وأثبتتا استمرار التوسع الشعبي طوال مدة الجرعة أي ٢٤ ساعة، بالمقارنة مع العلاج الموه.

في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً، أدى أونبريز برزهيلاز إلى تحسن ملموس في ضيق التنفس، بالمقارنة مع خط البداية (والذي يتم تقييمه باستخدام مؤشر ضيق التنفس الانتقالي، TDI). وقد تم الحفاظ على هذا التحسن، بالمقارنة مع العلاج الموه، طوال الـ ٢٦ أسبوعاً، مع كلتا الجرعتين ١٥٠ ميكروجرام و ٢٠٠ ميكروجرام. وقد كان أيضاً

٢١

٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً متفوقاً إحصائياً على تيوتروبيام مفتوح العنوان في جميع النقاط الزمنية (p > ٠.٠٠١). وكانت النسبة المئوية من المرضى الذين حققوا درجة محورية من TDI ≤ ١٠٠ (وهي درجة تدل على وجود فارق مهم إكلينيكي) أعلى بدرجة يُعتد بها في مجموعة إنداكاتيرول عنها في مجموعة العلاج الموه في جميع نقاط التقييم الأربعة (p > ٠.٠٠١). عند ٢٦ أسبوعاً، كانت المعدلات ٦٢.٤٪ مع ١٥٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً و ٧٠.٨٪ مع ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً، بالمقارنة مع ٥٧.٢٪ مع تيوتروبيام و ٤٦.٦٪ مع العلاج الموه.

في الدراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً، حدث انخفاض يُعتد به إحصائياً في عدد البخات من العلاج الإنقاذي بمشددات بيتا، الأدرينالية قصيرة المفعول مع ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً، بالمقارنة مع فورموتيرول والعلاج الموه (أقل بمقدار ١.٦٩، ١.٢٥، و ٠.٠٢ بخة، على الترتيب). أيضاً في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً، كانت الانخفاضات في استعمال العلاج الإنقاذي في مجموعات أونبريز برزهيلاز ١٥٠ ميكروجرام و ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً ذات دلالة إحصائية، بالمقارنة مع تيوتروبيام مفتوح العنوان والعلاج الموه (انخفاض بمقدار ١.٤٥، ١.٥٦، بالمقابلة مع ٠.٩٩، ٠.٣٩، بخة، على الترتيب). في الدراسة على مدى ١٢ أسبوعاً (والتي لم يكن لها مقارن نشط)، شوهد نمط مماثل مع ١٥٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً.

٢٢

المرضى الذين تلقوا ١٥٠ ميكروجرام أو ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً كانت لديهم مخاطر اشتداد COPD أقل عددياً مما حدث مع العلاج الموه في الدراسات طويلة الأجل التي تم فيها إعطاء العلاج على مدى ١٢ و ٢٦ و ٥٢ أسبوعاً. وكان الزمن المنقضي حتى أول نوبة اشتداد COPD أطول بدرجة يُعتد بها بالمقارنة مع العلاج الموه في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً مع العلاج بالجرعة ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، وفي الدراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً مع العلاج بالجرعة ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً (p = ٠.٠١٩ و p = ٠.٠٠٢، على الترتيب).

أدى أيضاً أونبريز برزهيلاز إلى تحسن جودة الحياة المتعلقة بالصحة (والتي تم قياسها باستخدام الاستبيان التنفسي سان جورج [SGRQ]) في الدراسات طويلة الأجل التي تم فيها إعطاء العلاج على مدى ١٢ و ٢٦ و ٥٢ أسبوعاً. وقد أدت كلتا الجرعتين الموصى بهما إلى انخفاض (تحسن) ملموس في متوسط التقدير الإجمالي في استبيان SGRQ، وكذلك في كل من مكونات التقدير، بالمقارنة مع العلاج الموه؛ شوهد تحسّن، بالمقارنة مع العلاج الموه، يفوق الفارق الأدنى الذي يمثل أهمية إكلينيكية وهو ٤ وحدات، عند الأسبوع ٨ والأسبوع ١٢ في الدراسة على مدى ١٢ أسبوعاً. وقد تم إثبات ذلك أيضاً مع العلاج بالجرعة ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً عند الأسبوع ٨ و ٢٤ و ٤٤ و ٥٢ في الدراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً. في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً، كان متوسط التقدير الإجمالي في استبيان SGRQ لدى

٢٣

زادت مستويات إنداكاتيرول في المصل مع الإعطاء المتكرر مرة واحدة يومياً. وقد تحققت حالة الثبات خلال ١٢ إلى ١٤ يوماً. وكان متوسط نسبة تراكم إنداكاتيرول، أي AUC على مدى الفترة الفاصلة بين الجرعات أي ٢٤ ساعة، في اليوم ١٤ بالمقارنة مع اليوم ١، في النطاق ٢.٩ إلى ٣.٥ مع جرعات تتراوح بين ١٥٠ ميكروجرام و ٦٠٠ ميكروجرام مُعطاة بالاستنشاق مرة واحدة يومياً. ينتج التعرض الجهازى عقب الإعطاء بالاستنشاق عن مُجمّل الامتصاص عن طريق الفم والامتصاص الرئوي، ويكون الامتصاص الرئوي مسئولاً عن الكمية الرئيسية.

الإعطاء بالفم

يبلغ التوافر الحيوي لإنداكاتيرول عن طريق الفم، عند ابتلاعه من الكيسولة، حوالي ٢٥٪، عندما يكون معدل الامتصاص من الفم والمعدة والإمعاء ٣٠-٥٠٪. يتم بلوغ التركيز الأقصى (C_{max}) خلال ٠.٥ - ٢ ساعة.

التوزيع

يبلغ حجم توزيع إنداكاتيرول (V_d) عقب الإعطاء بالتنقيط في الوريد ٢٥٥٧ لترًا، مما يُشير إلى اتساع نطاق التوزيع. وكانت نسبة الارتباط ببروتينات المصل والبلازما البشرية في زجاجيات المختبر ٩٤.١٪ إلى ٩٥.٢٪ و ٩٥.١٪ إلى ٩٦.٢٪، على الترتيب.

التحول الحيوي / الأيض

عقب إعطاء إنداكاتيرول الموسوم بالإشعاع عن

٢٥

طريق الفم في دراسة للامتصاص والتوزيع والأيض والإخراج (ADME) في البشر، كان إنداكاتيرول غير المتغير هو المكوّن الأساسي الذي تم إكتشافه في المصل، حيث كان مسئولاً عن حوالي ثلث إجمالي AUC المتعلق بالدواء على مدى ٢٤ ساعة.

وكان المنيض الأكثر شيوعاً في المصل هو مشتق هيدروكسيلي، والمثيصات الأخرى الشائعة هي O- جلوكورونيد إنداكاتيرول وإنداكاتيرول هيدروكسيلي. ومن المثيصات التي تم إكتشافها أيضاً متزامر فراغي غير متقابل ضوئياً (دياستيريومير) من المشتق الهيدروكسيلي، و N - جلوكورونيد إنداكاتيرول، ومستحضرات منزوعة الألكيل عند الموضع C والموضع N.

أشارت الأبحاث في زجاجيات المختبر إلى أن UGT1A٨ هو النظير الوحيد (أيزوفورم) من UGT الذي يؤيض إنداكاتيرول إلى O- جلوكورونيد فينولي. وقد وُجدت مثيصات تاكسدية عند التخزين مع الإنزيمات المشوية CYP1A١ و CYP2D6 و CYP3A4. يُعتبر CYP3A4 أهم أيزوإنزيم في هيدركسلة إنداكاتيرول. أشارت أيضاً الدراسات في زجاجيات المختبر إلى أن إنداكاتيرول هو ركيزة ضعيفة الانجذاب للمضخة الهروبية، Pgp.

الإطراح

في الدراسات الإكلينيكية التي تضمنت جمع البول، كانت كمية إنداكاتيرول المفززة في البول

٢٦

المرضى الذين تلقوا العلاج بالجرعة ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً أقل بدرجة يُعتد بها عما حدث لدى المرضى الذين تلقوا تيوتروبيام (p > ٠.٠٠٥).

بالمقارنة مع العلاج الموه، أدى العلاج بالجرعة ١٥٠ ميكروجرام و ٢٠٠ ميكروجرام أونبريز برزهيلاز مرة واحدة يومياً لمدة ٢٦ أسبوعاً إلى زيادة في النسبة المئوية للأيام الخالية من الأعراض أثناء النهار (p > ٠.٠٠٢) والنسبة المئوية للأيام التي كان فيها المرضى قادرين على أداء أنشطتهم اليومية الطبيعية (p > ٠.٠٠٠١).

الحرائل الدوائية

إنداكاتيرول هو المصاوغ النقي R من الجزيء. تم الحصول على بيانات الحرائل الدوائية من عدة دراسات إكلينيكية، في المتطوعين الأصحاء ومرضى COPD.

الامتصاص والتوافر الحيوي

الاستنشاق

عقب استنشاق إنداكاتيرول، كان متوسط الزمن حتى بلوغ ذروة تركيزات إنداكاتيرول في المصل حوالي ١٥ دقيقة عقب الجرعات المفردة أو المتكررة عن طريق الاستنشاق. وقد زاد التعرض الجهازى لإنداكاتيرول مع زيادة الجرعة (١٥٠ ميكروجرام إلى ٦٠٠ ميكروجرام) بطريقة متناسبة مع الجرعة. وبلغ التوافر الحيوي لإنداكاتيرول عقب إعطاء جرعة بالاستنشاق ٤٣٪ في المتوسط. ينتج التعرض الجهازى عن مُجمّل الامتصاص الرئوي والمعوي.

٢٤

بدون تغيير أقل من ٢٪ من الجرعة بصفة عامة. وكان متوسط التصفية الكلوية لإنداكاتيرول بين ٤٦.٠ و ١٠.٢ لتر/ساعة. حيث أن تصفية إنداكاتيرول من المصل ٢٢.٢ لتر/ساعة، فمن الواضح أن التصفية الكلوية تلعب دوراً صغيراً (حوالي ٢ إلى ٥٪ من التصفية الجهازية) في إطراح إنداكاتيرول المتاح جهازياً.

في دراسة للامتصاص والتوزيع والأيض والإخراج (ADME) في البشر، تم فيها إعطاء إنداكاتيرول عن طريق الفم، كان مسار الإخراج في البراز سائداً على مسار الإخراج في البول. تم إخراج إنداكاتيرول في براز الإنسان أساساً على هيئة الدواء الأصلي غير المتغير (٥٤٪ من الجرعة) وبدرجة أقل في شكل مثيصات هيدروكسيلية من إنداكاتيرول (٢٢٪ من الجرعة). وكان توازن الكتلة كاملاً حيث تم استرداد < ٩٠٪ من الجرعة في الفضلات.

تناقصت مستويات إنداكاتيرول في المصل بطريقة متعددة المراحل، وكان متوسط العمر النصفى النهائي للإطراح يتراوح من ٤٥.٥ إلى ١٢٦ ساعة. أما العمر النصفى الفعال، والذي يتم حسابه من تراكم إنداكاتيرول بعد الإعطاء المتكرر، فكان يتراوح من ٤٠ إلى ٥٢ ساعة. هذا يتفق مع مشاهدة أن الزمن حتى حالة الثبات يبلغ حوالي ١٢ إلى ١٤ يوماً.

٢٧

فئات خاصة من المرضى

في تحليل فنوي لتأثير السن، والنوع، والوزن، على التعرض الجهازى في مرضى COPD عقب الاستنشاق، أشارت النتائج إلى أن أونبريز بريزهيلار يمكن أن يُستعمل بأمان في جميع الفئات العمرية وفئات الوزن، بغض النظر عن نوع المريض. لم يوجد دليل على حدوث أي اختلافات بين المجموعات العرقية الفرعية في هذه المجموعة من المرضى.

تم بحث الحرائك الدوائية لإنداكاتيرول في نوعين وراثيين مختلفين من UGT1A1 - النوع الوراثي المكتمل النشاط $[(TA)_6]$ والنوع الوراثي المنخفض النشاط $[(TA)_7]$ (النوع الوراثي في متلازمة جيلبرت). أثبتت الدراسة أن AUC عند حالة الثبات والتراكيز الأقصى (C_{max}) لإنداكاتيرول أعلى بمعدل ١.٢ ضعف في النوع الوراثي $[(TA)_7]$ ، مما يُشير إلى أن التعرض الجهازى لإنداكاتيرول لم يتأثر إلا بقدر ضئيل بالتفاوت في النوع الوراثي من UGT1A1.

لم تحدث تغيرات يُعتد بها في C_{max} أو AUC لإنداكاتيرول في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي طفيف أو متوسط، كما لم يختلف الارتباط بالبروتين بين الأشخاص الأصحاء الضوابط وبين المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد. نظراً لمساهمة المسار البيولي بقدر ضئيل جداً في الإطار الإجمالي من الجسم، لم تُجر دراسات في مرضى الضعف الكلوي.

٢٨

البيانات قبل الإكلينيكية

لم تكشف البيانات غير الإكلينيكية عن أي مخاطرة خاصة على البشر بناء على الدراسات التقليدية المتعلقة بالأمان الدوائي، وسُمية الجرعة المتكررة، والسُمية الجينية، والقدرة على السرطنة، والسُمية التناسلية. أثار إنداكاتيرول التي شوهدت في دراسات السُمية في الكلاب كانت أساساً على الجهاز القلبي الوعائي وتمثلت في تسرع القلب، واضطراب النظم القلبي، وأفات في عضلة القلب. هذه أثار دوائية معروفة ناتجة عن خواص إنداكاتيرول المشددة لبيتا. خلال إحدى دراسات السُمية المزمنة في الكلاب، شوهدت مستويات مرتفعة من الكرياتينين في الدم، ولكن لم يوجد دليل على تغير الوظيفة الكلوية سواء في نتائج هذه الدراسة أو أي دراسة أخرى. الأثار الأخرى الهامة التي تمت ملاحظتها في دراسات سُمية الجرعة المتكررة كانت التهيج الطفيف في المسالك التنفسية العلوية في الجرذان، في شكل التهاب أنفي وتغيرات ظاهرية في تجويف الأنف والحنجرة. جميع هذه التغيرات شوهدت فقط مع مستويات التعرض التي تزيد بالقدر الكافي عن مستوى التعرض الأقصى في الإنسان مما يجعلها قليلة الأهمية في الاستخدام الإكلينيكي.

الإثار المناوئة المتعلقة بالخصوبة، والحمل، وتطور المضة والجنين، والتطور قبل الولادة وبعدها، لم تُشاهد إلا مع الجرعات التي تزيد أكثر من ١٩٥ ضعفاً عن الجرعة اليومية القصوى ٢٠٠ ميكروجرام

٢٩

الموصى بها عن طريق الاستنشاق في البشر (على أساس مجم/م^٣). وقد حدثت هذه الأثار في الأرنب، في شكل زيادة معدل حدوث التفاوتات في الهيكل العظمي. عقب الإعطاء بالحقن تحت الجلد، لم يسبب إنداكاتيرول المسخ في الجرذان أو الأرنب. لم تُظهر دراسات السُمية الجينية أي دليل على التطفير أو تكسير الكروموسومات. تم فحص قدرة إنداكاتيرول على السرطنة في دراسة على مدى سنتين للإعطاء بالاستنشاق في الجرذان ودراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً للإعطاء بالفم في الفئران التي لديها جين منقول. في إنث الجرذان، أدى الإعطاء مدى الحياة لجرعات تبلغ حوالي ٦٨ ضعفاً الجرعة اليومية القصوى ٢٠٠ ميكروجرام الموصى بها في البشر (على أساس مجم/م^٣)، إلى زيادة معدل حدوث الورم الحميد في العضل الأملس للمبيض، وزيادة بؤرية في تنسج العضل الأملس للمبيض. تم أيضاً تأكيد زيادة حدوث أورام العضل الأملس في المسالك التناسلية في إنث الجرذان مع سائر مشدات بيتا الأدرينالية. لم يوجد دليل على حدوث أورام في الفئران فداننية الزيجات CB6F1/TgrasH2 التي تم إعطاؤها إنداكاتيرول بالفم (بالتزقيم) لمدة ٢٦ أسبوعاً بجرعات تقارب ٩٨٠٠ ضعفاً الجرعة اليومية القصوى ٢٠٠ ميكروجرام الموصى بها في البشر (على أساس مجم/م^٣).

٣٠

معلومات أخرى

العمر الرفي

انظر العلبه الخارجية.

لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين

انظر العلبه الخارجية. يجب حفظ كبسولات أونبريز بريزهيلار في عبواتها النفطية بصفة دائمة لحمايتها من الرطوبة، ولا ينبغي إخراجها من عبواتها النفطية إلا قبل الاستعمال مباشرة.

تُحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول

انظر الجرعة وطريقة الاستعمال لمعرفة الطريقة الصحيحة لاستعمال وإعطاء المستحضر. التعليمات التفصيلية الخاصة بالاستعمال موجودة في نص المعلومات الخاصة بالمريض. يجب على المرضى أن يستخدموا البخاخة الجديدة الخاصة بأونبريز بريزهيلار المرفقة بكل عبوة جديدة يتم صرفها.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مُختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبه الخارجية.

٣١

آخر مراجعة للمعلومات

يناير ٢٠١٠

(٥) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا.

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرضك للخطر.

- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.

- الطبيب والصيدلي هما الخيران بالدواء وينفعه وضرره.

- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.

- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيدالة العرب

٣٢

207873 R02



2078773