

كبسولات صلبة تحتوى على ٣٠٠ ميكروجرام إنداكتايرول، بما يكافئ ٣١٩ ميكروجرام إنداكتايرول مالبيات الجرعة المنصرفة (أى الجرعة التي تخرج من فوهة بخاخة أونبريز بريزهيلار^(٢)) هي ٢٤٠ ميكروجرام إنداكتايرول مالبيات.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
يوصى باستعمال أونبريز بريزهيلار للعلاج الاستمراري الموسع للشعب في حالات انسداد المسالك الهوائية في المرضى البالغين الذين لديهم مرض رئوي انسدادي مزمن (COPD).

الجرعة وطريقة الاستعمال
الجرعة البالغون
الجرعة الموصى بها من أونبريز بريزهيلار هي استنشاق محتويات كبسولة واحدة ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، باستخدام بخاخة أونبريز بريزهيلار. لا ينبغي زيادة الجرعة إلا بناء على استشارة طبية.
ثبت أن استنشاق محتويات كبسولة واحدة ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، باستخدام بخاخة أونبريز بريزهيلار، يُعطي فائدة إكلينيكية إضافية فيما يختص بضيق التنفس، لا سيما في المرضى الذين لديهم COPD شديد. الجرعة القصوى هي ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً.

٣

NOVARTIS

أونبريز بريزهيلار®

كبسولات صلبة تحتوى على مسحوق للاستنشاق

التركيب: إنداكتايرول
المادة الفعالة: إنداكتايرول

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

كبسولات صلبة تحتوى على ١٥٠ ميكروجرام مسحوق للاستنشاق
كبسولات صلبة تحتوى على ٢٠٠ ميكروجرام مسحوق للاستنشاق

كمية المادة الفعالة

كبسولات صلبة تحتوى على ١٥٠ ميكروجرام إنداكتايرول، بما يكافئ ١٩٤ ميكروجرام إنداكتايرول مالبيات
الجرعة المنصرفة (أى الجرعة التي تخرج من فوهة بخاخة أونبريز بريزهيلار^(٢)) هي ٢٤٠ ميكروجرام إنداكتايرول مالبيات.

٤

الأثار الجهازية
رغم أنه لا تُشاهد عادةً أي آثار هامة إكلينيكياً على الجهاز القلبي الوعائي عقب استعمال أونبريز بريزهيلار بالجرعة الموصى بها، إلا أنه يجب توخي الحذر عند استعمال إنداكتايرول - شأنه شأن سائر مشدّدات بيتا، الأدرينالية - في المرضى الذين لديهم اضطرابات قلبية وعائية. هذا ينطبق بصفة خاصة على المرضى الذين لديهم مصوّر تاجي، واضطرابات في النظم القلبي، وارتفاع ضغط الدم، وفي مرضي الصرع أو الانسماخ الدرقي، والمرضى الذين يستجيبون بشكل غير معتمد لمشدّدات بيتا، الأدرينالية. لم تُجرب دراسات موسعة على استعمال أونبريز بريزهيلار في المرضى بهذه الأمراض. شأنه شأن سائر مشدّدات بيتا، الأدرينالية، قد يؤدي إنداكتايرول إلى حدوث تأثير قلبي وعائي يُعدّ به إكلينيكياً في بعض المرضى، والذي يُقاوم من خلال زيادة سرعة النبض، وارتفاع ضغط الدم، وأو زيادة الأعراض. عند حدوث مثل هذه الآثار، قد يتطلب العلاج. بالإضافة إلى ذلك، تشير التقارير إلى أن مشدّدات بيتا، الأدرينالية تُحدث تغيرات في رسم القلب الكهربائي (ECG) في شكل تسطيح الموجة T، وإطالة المسافة QT، وانخفاض القطاع ST. الدلالة الإكلينيكية لهذه المشاهدات غير معروفة. قد تؤدي مشدّدات بيتا، الأدرينالية إلى نقص ملموس في بوتايسيوم الدم في بعض المرضى، مما قد يسبب آثاراً مناوبة في الجهاز القلبي الوعائي. عادةً يكون نقص بوتايسيوم المصل عابراً ولا يحتاج إلى إضافات تكميلية. في المرضى الذين لديهم COPD شديد، قد

٦

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

الريبو
لا ينبغي استخدام أونبريز بريزهيلار في حالات الريبو.

التشنّج الشعبي التناقضى
مثلاً يحدث مع الأنواع الأخرى من العلاج بالاستنشاق، قد يؤدي أونبريز بريزهيلار إلى التشنّج الشعبي التناقضى الذي قد يكون مهدداً للحياة. إذا حدث تشنّج شعبي تناقضى يجب أن يوقف فوراً استخدام أونبريز بريزهيلار ويتم إعطاء علاج بديل.

تهور المرض
لا يوصى باستعمال أونبريز بريزهيلار كعلاج ابتدائي للتغيرات الحادة من التشنّج الشعبي، أي كعلاج إنقاذي. في حالة تدهور COPD أثناء استخدام أونبريز بريزهيلار، يجب إعادة تقييم المريض وإعادة تقييم النظام العلاجي المستخدم. لا ينبغي زيادة الجرعة اليومية من أونبريز بريزهيلار فوق الحد الأقصى للجرعة.

٥

للبوتاسيوم، إلى اشتداد الآثار المكانة الخافضة لبوتاسيوم الدم التي تزاولها 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 بريزهيلار بالاشتراك مع حاصرات بيتا الأدرينالية (ويشمل ذلك قطرات العين) ما لم تكن هناك مبررات إكلينيكية حتمية لاستخدامها. عند الصرورة، يُفضل استخدام حاصرات بيتا الأدرينالية الانتقائية للقلب، ومع ذلك يجب أن تُشتمل بحذر.

التأثيرات الدوائية الأيضية والمعتمدة على المواد الناقلة

يؤدي تثبيط الأنظمة الأساسية التي تساهم في تصفية إنداكتايرول، وهي CYP3A4 و P-glycoprotein (Pgp)، إلى زيادة التعرض للجهازي لإنداكتايرول بما يصل إلىضعف. جرم الزيادة في التعرض يُسبب التغيرات لا يُثير أي مخاوف من حيث الأمان نظراً لوجود خبرة عن أمان استعمال أونبريز بريزهيلار في الدراسات الإكلينيكية لمدة تصل إلى سنة واحدة بجرعات تصل إلى ضعف الجرعة العلاجية القصوى الموصى بها.

لم يثبت أن إنداكتايرول يُحدث تغيرات دوائية مع الأدوية المرافقة. أشارت الأبحاث في زجاجيات الخبر إلى أن قدرة إنداكتايرول على التسبب في

٩

هناك مخاطرة نظرية بأن المستحضرات الدوائية التي يُعرف أنها تطيل المسافة QTc يُكون لها تأثيرات متعلقة بالفعل الدوائي مع إنداكتايرول وتحذيد من إمكانية حدوث اضطراب في النظم البطيني. من

أمثلة هذه المستحضرات الدوائية بعض مضادات المستمانين (مثل ترفينادين، ميزولاستين)، وبعض الأدوية الخсадاء لاضطراب النظم القلبي (مثل كيندين)، وفيبيوتنيازين، واريثروماسين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. قد يؤدي استخدام المتزامن لساير الأدوية المحاكية للسميثاوي إلى اشتداد الآثار القلبية الوعائية المتأخرة. يجب توخي الحذر عند إعطاء أونبريز بريزهيلار للمرضى الذين يتلقون ملاجاً مراجعاً بمثبطات MAO أو مضادات الاكتئاب ثلاثة الحالات، نظراً لإمكانية اشتداد تأثير منها بيتا، على الجهاز القلبي الوعائي.

قد يكون للعلاج المرافق بادوية ليفودوبا،

وليفوثايروكسين، وأوكسيتوسين، تأثير سلبي على

تحمل القلب للأدوية المحاكية للسميثاوي بيتا.

محاكيات السميثاوي

قد يؤدي الإعطاء المتزامن لساير المواد المحاكية للسميثاوي (بمفردها أو كجزء من العلاج المؤتلف) إلى اشتداد الآثار غير المرغوبية الناتجة عن أونبريز بريزهيلار (انظر التحذيرات والاحتياطات).

نقص بوتايسيوم الدم

قد يؤدي العلاج المتزامن بمستحضرات ميثيل زانثين، أو ستيرويديات، أو مدرات البول غير المقتمدة

٨

يجب استخدام أونبريز بريزهيلار 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 سنّة من العمر). لذلك لم تُجرب دراسات على أونبريز بريزهيلار في الأطفال.

//ضعف// الكلوي أو //الكلوي
لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم ضعف كبيدي طفيف أو متوسط أو ضعف كلوبي. لا توجد بيانات بشأن استخدام أونبريز بريزهيلار في المرضى الذين لديهم ضعف كبيدي شديد (الدرجة C على مقياس تشايبل: انظر الفارماكولوجيا الإكلينيكية تحت بند الخواص والأثار).

طريقة الاستعمال
يجب استخدام كبسولات أونبريز بريزهيلار فقط بالاستنشاق بالفم، وفقط باستخدام البخاخة أونبريز بريزهيلار. لا ينبغي بلع كبسولات أونبريز بريزهيلار. يجب أن تحفظ دائمًا كبسولات أونبريز بريزهيلار في عبوتها التغليفية، ولا ينبغي إخراجها من عبوتها إلا قبل الاستعمال مباشرة. في

٤

يشتد نقص بوتايسيوم الدم بسبب نقص الأكسجة والعلاج المرافق (انظر التأثيرات)، مما قد يزيد من القابلية لاضطرابات النظم القلبي.

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

شأنه شأن سائر المستحضرات الدوائية الأدرينالية بيتا، التي تؤخذ بالاستنشاق، لا ينبغي استخدام أونبريز بريزهيلار بجرعات أعلى، أو مرات أكثر، مما هو موصى به.

لا ينبغي استخدام أونبريز بريزهيلار بالاشتراك مع سائر مشدّدات بيتا، الأدرينالية طولية المفعول (انظر التأثيرات).

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

التأثيرات
المستحضرات الدوائية التي يُعرف أنها تطيل المسافة QTc
مثلاً يحدث مع سائر مشدّدات بيتا، الأدرينالية،

٧

QTcF بالمقارنة مع العلاج المموج. كان معدل حدوث إطالة هامة في المسافة QTcF (أي >٤٠٥ مللي ثانية [الذكور] و >٤٧٠ مللي ثانية [الإناث]) ومعدل الإبلاغ عن نقص بوتاسيوم الدم مماثلاً لما يحدث مع العلاج المموج. كان متوسط التغيرات القصوى لجلوكوز الدم مع أونبrierز بريزهيلار مماثلاً لما يحدث مع العلاج المموج.

وصف فئات المرضى

شملت المرحلة ٢ من البرنامج التطويري الإكلينيكى لأونبrierز بريزهيلار ٦ دراسات رئيسية في COPD مريضاً مشخصين إكلينيكياً بأن لديهم متوسط إلى شديد. وقد تم تجميع بيانات الأمان من هذه الدراسات من ٢١٥٤ مريضاً تلقوا ما يصل إلى ٦٠٠ ميكروجرام إنداكتيرول مرة واحدة يومياً. من بين هؤلاء المرضى ٢٥٤ له، تلقى ٦٢٧ مريضاً ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، وتلقى ٥٣٣ مريضاً ٤٤٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً حوالي ٤٪ من المرضى كان لديهم COPD شديد. وكان متوسط عمر المرضى ٦٣ سنة، و ٤٧٪ منهم يبلغون من العمر ٦٥ سنة فاكثر. وكانت الغالبية (٨٩٪) من الجنس الأبيض.

التفاعلات الدوائية المناوبة في الدراسات الإكلينيكية
التفاعلات الدوائية المناوبة مذكورة في الجدول التالي وفقاً للتصنيف MedDRA الخاص بالأجهزة والأعضاء. وقد كانت انتهاط الأمان في قواعد بيانات آمن COPD مماثلة بعد ٣ شهور، و ٦ شهور، و ١٢ شهراً من العلاج. وتسلسل فئات الأجهزة والأعضاء

١٢

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

الخصوصية

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

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
لم تُجَرِ دراسات على آثار أونبrierز بريزهيلار على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوبة

ملخص نمط الأمان
الآثار المنشورة الأكثر شيوعاً مع الجرعات الموصى بها هي التهاب الأنف والبلعوم (١٦٪)، والسعال، وعدوى المسالك التنفسية العلوية، والصداع، وقد كانت هذه الآثار في غالبيتها الخفيفة أو متوضطة، وأصبحت أقل تكراراً مع استمرار العلاج. بالجرعات الموصى بها، يُبُدِّي نمط التفاعلات الدوائية المناوبة لأونبrierز بريزهيلار في مرضى COPD آثاراً جهازية لا يُعْدِدُ بها إكلينيكياً من التنبية الأدرينالية بينما، 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 المموج. لم تُكتشف أي إطالة هامة في المسافة

١١

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

تفاعلات دوائية مناوئة منتظمة

في الدراسات الإكلينيكية من المرحلة ٢، لاحظ مقدمو الرعاية الصحية أثناء الزيارات الإكلينيكية أن ٢٠٪ - ٢٧٪ من المرضى، في المتوسط، حدث لديهم سعال فرادي، عادةً خلال ١٥ ثانية توقف الاستنشاق، واستمر بصفة متقطنة لمدة ٥ ثوان، وكانت القدرة على تحمل هذا السعال عقب الاستنشاق جيدة بصفة عامة، ولم يضرط أي من المرضى أن يتضخم من الدراسات بسببه مع الجرعات الموصى بها. لا يوجد دليل على أن هذا السعال عقب الاستنشاق مصحوب بتشنح شعبي، أو نوبات تفاصم، أو تدهور المرض، أو فقدان الفاعلية.

تجاوز الجرعة

في مرضى COPD، أدى إعطاء جرعات مفردة ١٠ أضعاف الجرعة العلاجية القصوى الموصى بها إلى زيادة متوسطة في سرعة النبض، وفي ضغط الدم الاقباضي، وفي المسافة QTc. من المتوقع أن يؤدي تجاوز جرعة إنداكتيرول إلى اشتداد الآثار النصامية لمذهبات بيتاً الأدرينالية، أي تسرع القلب، الرعشة، الخفقان الصداع، الغثيان، القيء، خفة الرأس، اضطرابات النظم البطيء، الحمض الأيضي، نقص بوتاسيوم الدم، وارتفاع السكر في الدم. يوصى بإعطاء العلاج الداعم وعلاج الأعراض.

١٥

اضطرابات عامة ومتควบب في موضع الإعطاء

شائع: عناة في الصدر.^٢

اضطرابات الأيض والتغذية

شائع: مرض السكري.

١ التفاعلات الدوائية المناوبة في الدراسة B2334. عدد المرضى الذين تلقوا ٣٠٠ ميكروجرام إنداكتيرول، أو العلاج المموج، مرة واحدة يومياً: n = ٤٢٧، على الترتيب.

٢ التفاعلات الدوائية المناوبة من قاعدة بيانات آمن COPD على مدى ٦ شهور. تشمل جميع التفاعلات الدوائية المناوبة في الدراسة B2335S وتلك التي حدثت خلال السنة شهور الأولى من الدراسة B2334. عدد المرضى الذين تلقوا ١٥٠ ميكروجرام أو ٣٠٠ ميكروجرام إنداكتيرول، أو العلاج المموج، مرة واحدة يومياً: n = ٤١٦ و ٥٣٣، على الترتيب.

٣ التفاعلات الدوائية المناوبة في الدراسة B2335S.

عدد المرضى الذين تلقوا ١٥٠ ميكروجرام أو ٣٠٠ ميكروجرام إنداكتيرول، أو العلاج المموج، مرة واحدة يومياً: n = ٤١٦ و ٤١٨، على الترتيب.

نقط آمان أونبrierز بريزهيلار مع جرعة أعلى، هي ٦٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، كان مماثلاً في محمله لما يحدث مع الجرعات الموصى بها. التفاعلات الدوائية المناوبة الإضافية كانت في شكل وذمة طرفية ورعشة. حدث التهاب الأنف والبلعوم

١٤

تأثيرات أيضية مع المستحضرات الدوائية بمستويات التعرض الجاهز التي تتحقق في الممارسة الإكلينيكية تكاد تكون منعدمة.

الحمل والإرضا

الحمل
لا توجد بيانات إكلينيكية متاحة عن استعمال أونبrierز بريزهيلار في مريضات COPD الحاصل. أظهرت الدراسات في الحيوانات وجود نسبة تناسلية مصحوبة بزيادة معدل حدوث تفاوت بينه في عظام الأرانب (انظر البيانات قبل الإكلينيكية). إن المخاطرة الكامنة على البشر غير معروفة. نظراً لعدم وجود دراسات مناسبة وجيدة الفضي في النساء الحاصل، لا ينبغي استعمال إنداكتيرول أثناء الحمل إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة تبرر المخاطرة الكامنة على الجنين.

المخاض والولادة
شائعة شأن سائر مشدّدات بيتاً الأدرينالية، قد يؤدي أونبrierز بريزهيلار إلى تثبيط الولادة بسبب تأثيره المرخي لغضّلات الرحم المسماة.

الإرضا
لا يعرف ما إذا كان إنداكتيرول يُفَرِّز في لبن الإنسان. وقد تم اكتشاف المادة في لبن الجذان المرضعة. حيث أن العديد من الأدوية يُفَرِّز في لبن الإنسان، لذلك فشائعة شأن سائر مشدّدات بيتاً الأدرينالية التي تؤخذ بالاستنشاق، لا ينبغي التفكير في إعطاء

١٠

المذكورة هنا يُشير إلى الترتيب التنازلي لعدلات حدوث التفاعلات المناوبة في هذه الأجهزة والأعضاء. داخل كل فئة من فئات الأجهزة والأعضاء، الآثار المناوبة مذكورة طبقاً لعدلات تكرارها، حيث تذكر أولاً التفاعلات الأكثر تكراراً بالإضافة إلى ذلك، فإن فئة بعد التكرار مذكورة أيضاً لكل تفاعل مناؤة باستخدام اتفاق التالي (CIOMS III):
شائع جداً (١٪): شائع (١٪ إلى ١٠٪)، غير شائع (١٪ إلى ١٠٪)، نادر (١٪ إلى ١٠٪)، ويشمل الحالات المنعزلة.

العدوى بالجراثيم والطفيليات
شائع: التهاب الأنف والبلعوم (١٦٪).
شائع: عدوى المسالك التنفسية العلوية، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب رئوي.

اضطرابات تنفسية وصدرية ومنصفية
شائع: سعال، ألم في البلعوم والحنجرة، رشح من الأنف.^٣

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع: صداع، تشوش الحس.^٤

اضطرابات في المعدة والأنسجة تحت المجلدية*
شائع: تشنج ضلالي، ألم عضلي، ألم في العنق.^٥

اضطرابات قلبية
شائع: رهقان ذياني.^٦
غير شائع: ذبحة صدرية.^٧

١٢

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

تم تقييم أثر أونبrierز بريزهيلار على سرعة القلب والنظام القلبي من خلال تسجيل الرسم القلبي الكهربائي المستمر على مدى ٢٤ ساعة (الراقبة هولتر) في مجموعة فرعية من ٦٥ مريضاً لديهم COPD من دراسة مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج المموج، من المرحلة ٢، على مدى ٢٦ على مدى ٢٦ مرات خلال فترة العلاج على مدى 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 لكلاً الجرعتين، والعلاج المموج، وتينوتروبوبيرام.

الآثار على مستويات بوتاسيوم المصل وجلوكوز البلازما
لم تشاهد أي تغيرات يُعْدِدُ بها إكلينيكياً في مستويات بوتاسيوم الدم أو جلوكوز البلازما في دراسة مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج المموج، من المرحلة ٢، على مدى ٢٦ أسبوعاً.

الدراسات الإكلينيكية
شملت المرحلة ٢ من البرنامج التطويري الإكلينيكى لأونبrierز بريزهيلار ٦ دراسات رئيسية في

١٨

الدوائية والفعالية الخاصة بأونبrierز بريزهيلار. وكان بدء المفعول سريعاً خلال ٥ دقائق من استنشاق أونبrierز بريزهيلار، بالمقارنة مع تأثير سالبيوتامول وهو مشدد لبيتاً، سريع المفعول. تم بلوغ الفاعلية القصوى بعد ساعتين إلى أربع ساعات من إعطاء الجرعة. لم يوجد دليل على تسرع المقاومة للتآثر الموسّع للشعب بعد الإعطاء المتكرر لمدة تصل إلى ٥٢ أسبوعاً. التأثير الموسّع للشعب لم يعتمد على توقيت إعطاء الجرعة (الصباح أو المساء).

في دراسة أجريت في ٢٧ مريضاً، أدى أونبrierز بريزهيلار إلى تقليل فرط الانفاسة شفاء أثناء الحركة أو السكون في المرضى الذين لديهم COPD متوسط إلى شديد. وقد زادت سعة الشهيق أثناء التمرين البدني الثابت تحت الأقصى، بمقدار ٣١٪ ملليلتر، بالمقارنة مع العلاج المموج، عقب إعطاء ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً لمدة ١٤ يوماً. لوحظ أيضاً زيادة يُعْدِدُ بها إحصائياً في سعة الشهيق أثناء السكون، والقدرة على تحمل التمرين، و FEV₁. وتحسن ملحوظ في قياسات ضيق التنفس.

الآثار على الفسيولوجيا الكهربية للقلب
تم تقييم تأثير أونبrierز بريزهيلار على المسافة QT في دراسة مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج المموج، والعلاج الشفط (موكسيفلوكساسين) عقب جرعات متعددة من إنداكتيرول لمدة أسبوعين في ٤٠ من المتطوعين الأصحاء. وقد ثبت عدم وجود مشاكل يُعْدِدُ بها متعلقة بإطالة المسافة QT وقادرة على إحداث حالة ما قبل اضطراب النظم القلبي عند استعمال

١٧

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

من غير المرجح أن يحدث تسمم حد عقب تناول كبسولات أونبrierز بريزهيلار بالفم على سبيل الخطأ وذلك لأن التوافر الحيوي لإنداكتيرول مختلف.

الخواص والأثار
R03AC18: ATC الكود

الفارماكولوجيا الإكلينيكية
آلية المفعول
إنداكتيرول هو مشدد أدرينالي بيتا، مفعوله فوق الطويل، للاستعمال مرة واحدة يومياً. الآثار الدوائية لمشدّدات بيتاً الأدرينالية، بما فيها إنداكتيرول، ترجع على الأقل جزئياً إلى تنبية أدينيل سبيكليز داخل الخلية، وهو الإنزيم الذي يحفز تحويل أدينوزين مونوفسفاتات (AMP) إلى ٣، ٥-أدينوزين مونوفسفاتات (Mononucleotides). يُؤدي ارتفاع مستوياتAMP إلى ارتفاع الصلب الأملس للشعب الهوائية.

خواص الآثار الدوائية
للحظ بشكل ثابت حدوث تحسن ملموس في الوظيفة الرئوية (FEV₁) على مدار ٢٤ ساعة في دراسات الآثار

١٦

مدى الفترة العلاجية أسبوعاً مع عدم وجود دليل على فقدان الفاعلية عبر هذه الفترة، وكان أونبريز بريزهيلار متفوقاً على فوروموتيرول من حيث عند مستوى القاع في جميع الزيارات.

في دراسة متعابرة على مدى أسبوعين مضبوطة بالعلاج المoho والعلاج النشط (ساليليتروول 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 المoho، على مدى ٢٤ ساعة. بالإضافة إلى ذلك، كان، عند مستوى القاع أعلى بدرجة يعتقد بها إحصائياً عما حدث مع ساليليتروول (٩...١١). تم الحصول على نتائج مماثلة مع القياسات التنفسية المتسلسلة بعد ٢٦ أسبوعاً في مجموعة فرعية من المرضى (عدد = ٢٣٦) من الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً. وقد أيدت كلتا الدراستين التحسن في بالقابلة مع العلاج المoho عند استعمال أونبريز بريزهيلار مرة واحدة يومياً، وأثبتتا استمرار التوسيع الشعبي طوال مدة الجرعة أي ٢٦ ساعة، بالمقارنة مع العلاج المoho.

في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً، أدى أونبريز بريزهيلار إلى تحسن ملحوظ 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 المoho، طوال ٢٦ أسبوعاً، مع كلتا الجرعتين ١٥. ميكروجرام و ٣٠٠ ميكروجرام. وقد كان أيضاً الاستعمال المحتج لـأونبريز بريزهيلار بالجرعة

الوظيفة الرئوية لمدة ٢٤ ساعة بعد الجرعة الأولى، واستمر بشكل ثابت على مدى الفترة العلاجية ٢٦ أسبوعاً مع عدم وجود دليل على حدوث تحمل. في دراسة على مدى ١٢ أسبوعاً مضبوطة بالعلاج المموه، تم إجراؤها في ٤٦ مريضاً، وتم فيها تقييم الجرعة ١٥. ميكروجرام مرة واحدة يومياً، كانت النتائج مماثلة للنتائج مع هذه الجرعة في الدراسة على مدى ٣٣ أسبوعاً. كان متوسط درجة التحسن في FEV₁، بالمقارنة مع خط البداية، ٢٢.. لترًا بعد يوم واحد من العلاج مرة واحدة يومياً. عند نقطة الانتهاء الابتدائية (الاسبوع ١٢)، أدى إعطاء ١٥. ميكروجرام أونبريزيل بوريزهيلار مرة واحدة يومياً إلى مستويات من FEV₁ عند مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتد بها عما حدث مع العلاج المموه ١٣٪. لترًا، p < .0001. في دراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً مضبوطة بالعلاج المموه والعلاج النشط (فوروموتيرول)، تم إجراؤها في ١٧٣٢ مريضاً، لتقييم أونبريزيل بوريزهيلار بالجرعة ٣٠.. ميكروجرام مرة واحدة يومياً وبجرعة أكبر، كان متوسط التحسن في FEV₁ بعد ٥ نقاش بالمقارنة مع خط البداية ١٤.. لترًا وكانت درجة التحسن ٢٪. لترًا بالمقارنة مع خط البداية بعد الجرعة الأولى (اليوم ١). عند نقطة الانتهاء الابتدائية (الاسبوع ١٢)، أدى إعطاء ٣٠٠ ميكروجرام أونبريزيل بوريزهيلار مرة واحدة يومياً إلى مستويات من FEV₁ عند مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتد بها عما حدث مع العلاج المموه ١٧٪. لترًا، p < .0001. وقد تم فوروموتيرول (١٠٠ لترًا = ١٠٠ ميكروجرام) على هذا التحسن في الوظيفة الرئوية على

٤٦- مريضاً، يبلغون من المرء سنة أو أكثر، مُشخصين إكلينيكياً بأن لديهم COPD. وقد وصلت مدة الدراسات الإكلينيكية حتى سنة واحدة. وكان لدى المرضى تاريخ عن التدخين على الأقل ٢٠ عبوة سيجارة، وكان لديهم FEV₁ عقب استعمال موسعي لـ $\text{FEV}_1/\text{FVC} = 0.70 \pm 0.05$. وكانت نسبة FEV_1/FVC أقل من ٧٠٪.

في دراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً مطبوطة بالعلاج الملوוה والعلاج الناشط (تيوتروبيام مفتوح العنوان)، تم إجراؤها في ٢٠٩١. مريضاً، كان متوسط التحسن بعد FEV_1 بـ ٥ دقائق بالمقارنة مع خط البداية عقب استعمال ١٥٠ ميكروجرام و ٣٠٠ ميكروجرام أونيريز٢٠٢٠. تراً، على الترتيب. وكان متوسط ذروة التحسن، بالمقارنة مع خط البداية، بعد الجرعة الأولى (اليوم ١) ١٩٪. تراً و ٢٤٪. تراً، على الترتيب، وزاد التحسن إلى ٢٢٪. تراً و ٢٦٪. تراً، على الترتيب، عند طلوع حالة الشبات للأثار الدوائية (اليوم ١٤). نجد نقطة الانتهاء الابتدائية (الأسبوع ١٢)، أبدت كلتا المجموعتين العلاجيتين ١٥٠ ميكروجرام و ٣٠٠ ميكروجرام بزيزيلار مرة واحدة يومياً. نجد مستوى القاع أعلى بدرجة يُعتقد بها مما حدث مع أولئك الذين تلقوا العلاج المولو (كتاهما ١٧٪. تراً، $p = 0.001$) أو تيوتربوبيام (٥٪. تراً، $p = 0.004$ ، و ٤٪. تراً، $p = 0.001$ ، على الترتيب).

في هذه الدراسة، تم إجراء قياسات تنفسية متسللة في مجموعة فرعية من المرضى خلال اليوم (على مدار ١٢ ساعة في كل حالة). وقد تم الحفاظ على تحسن

المرضى الذين تلقوا العلاج بالجرعة ١٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً أقل بدرجة يُعتقد بها عما حدث لدى المرضى الذين تلقوا تيوروبوليام (p < 0.005).
بالمقارنة مع العلاج الموعي، أدى العلاج بالجرعة ١٥٠ ميكروجرام و ٣٠٠ ميكروجرام أونيريز بريزهيلار مرة واحدة يومياً لمدة ٢٦ أسبوعاً إلى زيادة في النسبة المئوية للأيام الخالية من الأعراض أثناء النهار (p < 0.001) والنسبة المئوية للأيام التي كان فيها المرضى قادرين على أداء أنشطتهم اليومية الطبيعية (p < 0.001).

الحرائق الدوائية
إنداكتيرول هو الملاواط النقي R من الجزيء. تم الحصول على بيانات الحرائق الدوائية من عدة دراسات إكلينيكية، في المتطوعين الأصحاء ومرضى COPD.

الامتناص والتوافر المخوي
الاستنشاق

عقب استنشاق إنداكتيرول، كان متوسط الزمن حتى يبلغ ذروة ترکيزات إنداكتيرول في المصل حوالي ١٥ دقيقة عقب الجرعات الفردية أو المتكررة عن طريق الاستنشاق. وقد زاد التعرض الجهازى الإنداكتيرول مع زيادة الجرعة إلى ١٥ ميكروجرام. وبطريقة مناسبة مع الجرعة وبلغ التوازن الحيوى الإنداكتيرول عقب إعطاء جرعة بالاستنشاق ٤٢٪ في المتوسط. ينبع التعرض الجهازى عن تحمل الامتصاص الرئوى والمعوى.

المرضى الذين تلقوا ٥٠ ميكروجرام أو ميكروجرام أونبيريز بريزهيلار مرة واحدة يومياً كانت لديهم مخاطر اشتداد COPD أقل عديداً مما حدث مع العلاج الممое 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 الممoe في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً مع العلاج بالجرعة ٥٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً، وفي الدراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً مع العلاج بالجرعة ٣٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً ($p = .019$... و $p = .003$... على الترتيب).

أدى أيضًا أونبريز بريزهيلار إلى تحسن جودة الحياة المتعلقة بالصحة (والتي تم قياسها باستخدام الاستبيان التنفسى 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 (تحسين) ملحوظ في متوسط التقدير الإجمالي في استبيان SGRQ، وكذلك في كل من مكونات التقدير، بالمقارنة مع العلاج المvoie، شهود تحسن، بالمقارنة مع العلاج المvoie، يفوق الفارق الأدنى الذي يمثل إمكانية كلينيكية وهو ٤ وحدات، عند الأسبوع ٨ والاسبوع ١٢ في الدراسة على مدى ١٢ أسبوعاً. وقد تم إثبات ذلك أيضًا مع العلاج بالجرعة ٣٠٠ 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

٣٠ ميكروجرام مرة واحدة يومياً متفوقاً إحصائياً على تيوروبيلام مفتوح العنوان في جميع النقاط زمنية ($p \geq .1$). وكانت النسبة المئوية من لمرضى الذين حققوا درجة محورية من $100 \leq TDI \leq 100$ وهي درجة تدل على وجود فارق مهم إكلينيكياً على بدرجة يُعتد بها في مجموعة إنداكاتريول عنها في مجموعة العلاج المwo في جميع نقاط التقييم الأربعة ($p \geq .0001$). عند 26 ± 8 يوماً، كانت المعدلات مع 10.2 ± 7.2 ميكروجرام أونبريز بريزنهيلارمرة واحدة يومياً و 7.0 ± 7.0 ميكروجرام أونبريز بريزنهيلارمرة واحدة يومياً، بالمقارنة مع 5.7 ± 3.2 مع بيتوكسيهيلام يومياً و 4.6 ± 2.6 مع العلاج المwo.

في الدراسة على مدى ٥٢ أسبوعاً، حيث انخفضت عند به إحصائياً في عدد البخارات من العلاج الإنقافي مشدّدات بيتاً، الأدرينالية قصيرة المفعول مع ٢٠٠ ميكروجرام أوبنيريز بريزهيلار مرة واحدة يومياً، المقارنة مع فورموميترول والعلاج المموه (أقل بمقادير ٠٦، ١٠٥، و ١٠٢، وبخة على الترتيب). أيضاً في الدراسة على مدى ٢٦ أسبوعاً، كانت الانخفاضات في استعمال العلاج الإنقافي في مجموعات أوبنيريز بريزهيلار ١٠٠، ميكروجرام و ٣٠٠، ميكروجرام مرة واحدة يومياً ذات دلالة إحصائية، والمقارنة مع يوتوريبيام مفتوح الععنوان والعلاج المموه (انخفضت مقدار ١٤٥، و ٥٦، وبالقابلية مع ٠٩٩، و ٣٩، وبخة، على الترتيب). في الدراسة على مدى ١٢ أسبوعاً (والتي لم يكن لها مقارن نشط)، شوهد نمط ماثل مع ١٥٠ ميكروجرام أوبنيريز بريزهيلار مرة واحدة يومياً.

بدون تغيير أقل من ٢٪ من الجرعة بصفة عامة. وكان متوسط التصفيية الكلوية لإنداكاتيرول بين ٤٦٪ و ١٢٪ لتر/ ساعة. حيث أن تصفيية إنداكاتيرول من المصل ٢٣٪ لتر/ ساعة، فمن الواضح أن التصفيية الكلوية تلعب دوراً صغيراً (حوالى ٢٪ إلى ٥٪ من التصفيية الجهازية) في إطراح إنداكاتيرول المتاح حمازياً.

في دراسة للامتصاص والتوزيع والايض والإخراج (ADME) في البشر، تم فيها إعطاء إنداكتيرول عن طريق الفم، كان مسار الإخراج في البراز سادساً على مسار الإخراج في البول. تم إخراج إنداكتيرول في براز الإنسان أساساً على هيئة الدواء الأصلي غير المتغير (٥٤٪ من الجرعة) وبدرجة أقل في شكل مئيّضات هيدروكسيلية من إنداكتيرول (٢٣٪ من الجرعة). وكان توازن الكتلة كاملاً حيث تم استرداد ك

تناقصت مستويات إنداكتيرول في المصل بطريقة متعددة المراحل، وكان متوسط العمر النصفي النهائي للإطراح يتراوح من ٤٥,٠ إلى ١٢٦ ساعة. أما العمر النصفي الفعال، والذي يتم حسابه من تراكم إنداكتيرول بعد الإعطاء المتكرر، فكان يتراوح من ٤٠ إلى ٥٢ ساعة. هذا يتفق مع مشاهدة أن الزمن حتى حالة الشتات يصلح حوالي ١٢ إلى ١٤ يوماً.

طريق الفم في دراسة للامتصاص والتوزيع والايض (ADME) في البشر، كان إنداكتايرول غير المتغير هو المكون الأساسي الذي تم اكتشافه في المصل، حيث كان مسؤولاً عن حوالي ثلث إجمالي AUC المتعلق بالدواء على مدى ٢٤ ساعة.

وكان الميدين الأكثر شيوعاً في المصل هو مشتق هيدروكسيلي، والميدينات الأخرى الشائعة هي جلوكورونيد إنداكتايرول وإنداكتايرول هيدروكسيلي. ومن الميدينات التي تم اكتشافها أيضاً متزامر فراغي غير مترافق ضوئياً (دياستيريومير) من المشتق الهيدروكسيلي، و N - جلوكورونيد إنداكتايرول، ومستحضرات متزمرة الألكيل عند الموضع ٥،٦،٧،٨،٩.

أشارت الابحاث في زجاجيات المختبر إلى أن UGT1A1 هو النظير الوحيد (أيزوفورم) من UGT التي يؤيّض إنداكاكاٍتiroول إلى-O- جلوكورنيد فيتولي. وقد وُجدت مئذنخات تاكسدية عند التتحضين مع الإنزيمات المنشورة CYP1A1 و CYP3A4 و CYP2D6. يُعتبر CYP3A4 أهم أيزوفورم في هيدركلستة إنداكاكاٍتiroول. أشارت أيضاً الدراسات في زجاجيات المختبر إلى أن إنداكاكاٍتiroول هو ركيزة ضعيفة للإنجذاب للمضخة الهروبية Pgp.

الإطراح

زادت مستويات إنداكاكيرول في المصل مع الإعطاء المتكرر مرة واحدة يومياً. وقد تحققت حالة الشبات خلال ١٢ إلى ١٤ يوماً. وكان متوسط نسبة تراكم إنداكاكيرول، أي AUC على مدى الفترة الفاصلة بين الجرعات أي 24 ± 4 ساعة، في اليوم ١٤ بالمقارنة مع اليوم ١، في النطاق 2.9 ± 1.5 مع جرعات تتراوح بين ١٥٠ و٦٠٠ ميكروجرام. ينتهي الاستنشاق مرة واحدة يومياً. ينتهي التعرض الجهازيعقب الإعطاء بالاستنشاق من مجمل الامتصاص عن طريق الفم والامتصاص الرئوي، ويكون الامتصاص الرئوي مسؤولاً عن الكمية الرئيسية.

لـ^{أعطاء بالفم}
يبلغ التوازن الحيوي لإنداكتيرول عن طريق الفم، عند ابلاعه من الكبسولة، حوالي ٢٥٪، عندما يكون معدل الامتصاص من الفم والمدة والإمعاء ٣٠-٤٠٪. يتم بلوغ التركيز الأقصى (C_{max}) خلال ٠٠..٥ - ١ ساعـة.

لتوزيع يبلغ حجم توزيع إنداكتيرول (V_d) عقب الإعطاء بالتنقط في الوريد ٢٥٥٧ لترًا، مما يُشير إلى اتساع نطاق التوزيع. وكانت نسبة الارتباط ببروتينات المصل والبلازما البشرية في زجاجيات المختبر ٩٤,١٪ إلى ٩٥,٣٪، على ٩٥,١٪ إلى ٩٦,٢٪.

التحول الحيوى / الأيض

الموصى بها عن طريق الاستنشاق في البشر (على أساس مجم /م). وقد حدثت هذه الآثار في الأرانب، في شكل زيادة معدل حدوث التفاوتات في الهيكل العظمي. عقب الإعطاء بالحقن تحت الجلد، لم يسبّب إنداكتيرول المصح في الجرذان أو الأرانب. لم تُظهر دراسات السمية الجينية أي دليل على التطفيير أو تكسير الكروموسومات. تم فحص قدرة إنداكتيرول 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 إثاث الجرذان، أدى الإعطاء مدى الحياة بجرعات تبلغ حوالي ٦٨ ضعفاً الجرعة اليومية القصوى ٢٠٠ ميكروجرام الموصى بها في البشر (على أساس مجم /م)، إلى زيادة معدل حدوث الورم الحميد في العضل الأملس للمبيض، وزيادة بؤرية في تنفس العضل الأملس للمبيض. تم أيضاً تأكيد زيادة حدوث أورام العضل الأملس في المساكك التناسلية في إثاث الجرذان مع سائر مشدّدات بيتا-الأرينياتالية. لم يوجد دليل على حدوث أورام في الفئران فردانية الزيجوت CB6F1/TgrasH2 التي تم إعطاؤها إنداكتيرول بالفم (بالتزقّيم) لمدة ٢٦ أسبوعاً بجرعات تقارب ٩٨٠٠ ضعفاً الجرعة اليومية القصوى ٣٠٠ ميكروجرام الموصى بها في البشر (على أساس مجم /م).

البيانات قبل الإكلينيكية

لم تكشف البيانات غير الإكلينيكية عن أي مخاطرة خاصة على البشر بناء على الدراسات التقليدية المتعلقة بالأمان الدوائي، وسُمية الجرعة المترکرة، والسمية الجينية، والقدرة على السرطنة، والسمية التنسالیة. آثار إنداكتيرول التي شوهدت في دراسات السمية في الكلاب كانت أساساً على الجهاز القلبي الوعائي وتمثلت في تسرع القلب، واضطراب النظم القلبي، وأفات في عضلة القلب. هذه آثار دوائية معروفة ناتجة عن خواص إنداكتيرول المشددة لبيتا. خلال إحدى دراسات السمية 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. الآثار الأخرى الهامة التي تمت ملاحظتها في دراسات سمية الجرعة المترکرة كانت التهيج الطفيف في المسالك التنفسية العلوية في الجرذان، في شكل التهاب أنفي وتغيرات ظهارية 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.

الإشار المناولة المتعلقة بالخصوصية، والحمل، وتطور المضفة والجنين، والتطور قبل الولادة وبعدها، لم تُشاهد إلا مع الجرعات التي تزيد أكثر من ١٩٥ ضعفاً عن الجرعة اليومية الفصوى ٣٠٠ ميكروجرام

۲۰

نَّسَاتُ خَاصَّةٍ مِّنَ الْمَرْض

ي تحليل فئوي لتاثير السن، والنوع، والوزن، على
لتعرض الجهاز في مرضى COPD عقب الاستنشاق،
شارت النتائج إلى أن أونبريز بريزهيلار يمكن أن
يستعمل بأمان في جميع الفئات العمرية وفئات
الوزن، بغض النظر عن نوع الريض. لم يوجد دليل
على حدوث أي اختلافات بين المجموعات العربية
الفرعية في هذه المجموعة من المرضى.

تم بحث الحرائك الدوائية لإنداكاتيرول في نوعين راثيين مختلفين من UGT1A1 - النوع الوراثي المكتمل النشاط [TA₆] و النوع الوراثي المنخفض النشاط [TA₇] (النوع الوراثي في متلازمة جيلبرت). أثبتت الدراسة أن AUC عند حالة الشبات والتركيز الأقصى (C_{max}) لإنداكاتيرول أعلى بمعدل ١,٢ ضعف في النوع الوراثي [TA₆] مقارنة بـ [TA₇]. مما يشير إلى أن التعرض الجاهزي لإنداكاتيرول لم يتغير إلا بقدر ضئيل بالتفاوت في النوع الوراثي UGT1A1 .

من تحدث تغيرات يُعتد بها في C_{max} أو AUC إنكاثيرول في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي طفيف أو متوسط، كما لم يختلف الارتباط بالبروتين بين الأشخاص الأصحاء الشواطئ وبين المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد.

نظراً لمساهمة المسار البولي بقدر ضئيل جداً في لإطراح الإجمالي من البسم، لم تُجر دراسات في مرضي الضعف الكلوي.

7

معلومات أخرى

مر الرفى

انظر العلبة الخارجية.

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

احتياطات خاصة بالتخزين

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

تحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.
تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول

أجسام الع

أحجام العبوات مُختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

۲۰۱۰ پناہ

(٦) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتبس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا.

٢٧

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرّضك للخطر.
 - اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
 - الطبيب والصيدلي هما الخبران بالدواء وبنفعه وضرره.
 - لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
 - لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أبدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

۳۲



2078773

2078773 R02