ريلڤار عت إليبتا عت
فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول

ريلڤار

التركيب النوعي والكمي

يقدِّم كل استنشاقٍ جرعةً متحصل عليها (الجرعة التي تغادر القطعة الفموية) ٩٢ ميكروجرام من فلوتيكازون فيوريت و٢٢ ميكروجرام من فيلانتيرول (في شكل ثلاثي الفيناتات) أو ١٨٤ ميكروجرام من فلوتيكازون فيوريت و٢٢ ميكروجرام من فيلانتيرول (في شكل ثلاثي الفيناتات). ويتوافق ذلك مع جرعة مصروفة سابقًا تحتوي على ١٠٠ ميكروجرام من فلوتيكازون فيوريت و٢٥ ميكروجرام فيلانتيرول (في شكل ثلاثي الفيناتات) أو ٢٠٠ ميكروجرام من فلوتيكازون فيوريت و٢٥ ميكروجرام فيلانتيرول (في شكل ثلاثي الفيناتات)، على التوالي.

مواد السواغ ذات التأثير المعروف:

تحتوى كل جرعة متحصل عليها على نحو ٢٥ ملجم من اللاكتوز (في شكل أحادي الهيدرات).

الشكل الصيدلاني

مسحوق استنشاق، مصروف سابقًا.

مسحوق أبيض في بخّاخ رمادي فاتح مزوَّد بغطاءٍ أزرق فاتح للقطعة الفموية وعدّاد للجرعات.

التفاصيل السريرية

دواعي الاستعمال

الربو

يوصف *ريلڤار إليبتا* كعلاج منتظم للربو مع البالغين والمراهقين في سن ١٢ عامًا فأكبر عندما يكون من الملائم استخدام مستحضر دوائي مركب (محفزات مستقبلات بيتا٢ طويلة المفعول وكورتيكوستيرويد عن طريق الاستنشاق):

- المرضى الذين لا تتم السيطرة على حالاتهم بشكل مناسب باستخدام الكورتيكوستروبدات عن طريق الاستنشاق ولا بمحفزات مستقبلات بيتا٢ قصيرة المفعول عن طريق الاستنشاق 'حسب الحاجة'.

ريلڤار إليبتا مسحوق استنشاق يحتوي على ١٠٠ ميكروجرام/٢٥ ميكروجرام، مصروف سابقًا

COPD (مرض الانسداد الرئوي المزمن)

يستعمل ريلڤار إليبتا لعلاج أعراض مرض الانسداد الرئوي المزمن لدى البالغين الذين لديهم الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدةأقل من ٧٠٪ من الحجم الطبيعي المتوقع (بعد الخضوع لموسِّع الشعب الهوائية) والذين لديهم تاريخ من التفاقم المرضي على الرغم من خضوعهم للعلاج المنتظم بموسِّع الشعب الهوائية.

الجرعة والتناول

الجرعة

الربو

البالغون والمراهقون من سن ١٢ سنة فما فوق

استنشاقة واحدة من *ريلڤار إليبتا* مرة واحدة يوميًا.

يشعر المرضى عادة بتحسن في وظائف الرئة خلال ١٥ دقيقة من استنشاق *ريلڤار إليبتا*.

ومع ذلك، يجب إبلاغ المريض بأن الاستخدام اليومي المنتظم ضروري لمداومة السيطرة على أعراض الربو وأنه يجب مواصلة الاستخدام حتى في حالة عدم وجود أعراض.

عند نشوء الأعراض في الفترة الفاصلة بين الجرعات، يجب تناول ناهض بيتا٢ قصير المفعول الذي يتم تناوله عن طريق الاستنشاق من أجل التخفيف الفوري للأعراض.

ويجب التفكير في إعطاء جرعة مبدئية من *ريلڤار إليبتا* ٢٥/١٠٠ ميكروجرام للبالغين والمراهقين في سن ١٢ عامًا فأكبر ممن يحتاجون إلى جرعة منخفضة إلى متوسطة من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة مع ناهض بيتا٢ طويل المفعول. وإذا لم تتم السيطرة الكافية على الأعراض باستخدام *ريلڤار إليبتا* ٢٥/١٠٠ ميكروجرام، فيمكن زيادة الجرعة حتى ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام، بما قد يوفر تحسنًا إضافيًا في السيطرة على الربو.

يجب إعادة تقييم حالة المرضى بشكل منتظم بمعرفة طبيب حتى يظل تركيز دواء فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول الذي يتناولونه في أفضل مستوى ولا يتم تغييره إلا بناءً على نصيحة طبية. يجب أن يتم تحديد معيار الجرعة عند أقل جرعة فعالة والحفاظ على هذا المعيار للسيطرة على الأعراض.

ويجب *التفكير في إعطاء ريلڤار إليبتا* ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام للبالغين والمراهقين في سن ١٢ عامًا فأكبر ممن يحتاجون إلى جرعة أعلى من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة مع ناهض بيتا٢ طويل المفعول.

الجرعة القصوى الموصى بها *ريلڤار إليبتا* ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا.

يجب إعطاء مرضى الربو المعيار المناسب من *ريلڤار إليبتا* الذي يحتوي على جرعة فلوتيكازون فيوريت التي تتناسب مع شدة المرض لديهم.

ويجب أن يعي الطبيب المعالج أنه مع مرضى الربو تكون فعالية فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا مكافئة تقريبًا لفلوتيكازون بروبيونيت ٢٥٠ ميكروجرام مرتين يوميًا، في حين أن فلوتيكازون فيوريت ٢٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا مكافئة تقريبًا لفلوتيكازون بروبيونيت ٥٠٠ ميكروجرام مرتين يوميًا.

الأطفال تحت سن ١٢ عامًا

لم يتم تحديد فعالية وأمان *ريلڤار إليبتا* في علاج الربو مع الأطفال الأقل من ١٢ عامًا.

لا تتوفر بيانات.

مرض الانسداد الرئوي المزمن

البالغون في سن ١٨ عامًا فأكبر

استنشاقة واحدة من *ريلڤار إليبتا* ٢٥/١٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا.

لا يُستعمل ريلڤار إليبتا ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام مع مرضى الانسداد الرئوي المزمن. ليست هناك فائدة إضافية لجرعة ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام مقارنة بالجرعة ٢٥/١٠٠ ميكروجرام ويحتمل زيادة مخاطر الإصابة بالالتهاب الرئوي والتفاعلات المضادة ذات الصلة بالكورتيكوستيرويدات الجهازية.

يشعر المرضى عادة بتحسن في وظائف الرئة خلال من ١٦ إلى ١٧ دقيقة من استنشاق *ريلڤار إليبتا*.

فئة الأطفال

لا يوجد استخدام ذو صلة بـ*ريلڤار إليبتا* في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن في فئة الأطفال.

مجموعات المرضى الخاصة

المرضى كبار السن (الأكبر من ٦٥ عامًا)

لا توجد حاجة لتعديل الجرعة مع هذه الفئة.

القصور الكلوي

لا توجد حاجة لتعديل الجرعة مع هذه الفئة.

القصور الكبدي

أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى القصور الكبدي الخفيف والمتوسط والشديد زيادة في التعرض الجهازي لفلوتيكازون فيوريت (في كل من التركيز الأقصى والمنطقة تحت المنحنى).

يجب توخي الحذر عند تحديد الجرعة لمرضى القصور الكبدي الذين قد يتعرضون على نحو أكثر للتفاعلات المضادة الجهازية ذات الصلة بالكورتيكوستيرويدات.

وبالنسبة لمرضى القصور الكبدي المتوسط أو الحاد، فإن الجرعة القصوى هي ٢٥/١٠٠ ميكروجرام.

طريقة التناول

يُستعمل ريلڤار إليبتا عن طريق الاستنشاق فقط.

وينبغي تناوله في نفس الوقت من كل يوم وبشكل يومي.

وينبغي ترك القرار النهائي في تحديد الجرعة المسائية أو الصباحية إلى تقدير الطبيب.

وإذا فاتتك جرعة، فيجب تناول الجرعة التالية في موعدها المقرر في اليوم التالي.

وعند تخزين البخاخ في الثلاجة، فينبغي تركه لمدة لا تقل عن ساعة قبل استعماله حتى تعود درجة حرارته إلى درجة حرارة الغرفة.

ويجب أن يقوم المريض بعد الاستنشاق بشطف فمه بالماء دون بلعه.

راجع طبيعة العبوة ومحتوياتها وإرشادات الاستخدام/التعامل

موانع الاستعمال

يُمنع استعمال ريلڤار إليبتا مع المرضى الذين لديهم حساسية حادة من بروتين الحليب أو الذين أظهروا حساسية مفرطة لأي من فلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول أو لأي من مواد السواغ.

تحذيرات واحتياطات

التفاقمات:

يُمنع استعمال ريلڤار إليبتا لعلاج أعراض الربو الحادة أو التفاقم الحاد في مرض الانسداد الرئوي المزمن، الذي يلزمه موسِّع شعب قصير المفعول. إن تزايد استخدام موسعات الشعب قصيرة المفعول لتخفيف الأعراض يشير إلى تدهور السيطرة على الحالة ويجب على المرضى مراجعة طبيب.

ويجب ألا يوقف المريض العلاج بدواء *ريلڤار إليبتا*، في حالة الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن، دون إشراف الطبيب حيث من المحتمل أن تعاود الأعراض الظهور بعد إيقاف العلاج.

ومن المحتمل حدوث التفاعلات المضادة والتفاقمات ذات الصلة بالربو أثناء العلاج بدواء ريلڤار إليبتا. ويجب مطالبة المريض بمواصلة العلاج مع طلب المشورة الطبية حال استمرار عدم السيطرة على أعراض الربو أو تفاقمها بعد بدء دواء ريلڤار إليبتا.

التشنج القصبي التناقضي

مثلما هو الحال في العلاج بالاستنشاق، قد يحدث التشنج القصبي التناقضي مع زيادة فورية في الأزيز بعد تناول الجرعة. ويجب أن يتم علاج هذه الحالة فورًا باستخدام موسع شعب هوائية مستنشق قصير المفعول. ويجب *إيقاف استخدام ريلڤار إليبتا* على الفور، وتقييم حالة المريض وبدء تناوله علاجًا بديلاً إن لزم الأمر.

تأثيرات القلب والأوعية الدموية

يُحتمل ملاحظة تأثيرات القلب والأوعية الدموية، مثل اضطرابات النظم القلبي كتسرع القلب فوق البطيني والانقباضات الخارجة مع الأدوية ذات الأثر المحاكي الودي، بما فيها *ريلڤار إليبتا*. ومن ثم؛ ينبغي توخي الحذر عند استخدام *ريلڤار إليبتا* مع المرضى المصابين بمرض القلب والأوعية الدموية الحاد.

مرضى القصور الكبدي

يجب استخدام الجرعة ٢٥/١٠٠ ميكروجرام مع مرضى القصور الكبدي المتوسط والحاد ومراقبتهم لملاحظة التفاعلات المضادة ذات الصلة بالكورتيكوستيرويدات الجهازية (راجع الجرعة والتناول، الحرائك الدوائية).

آثار الكورتيكوستيرويدات الجهازية

قد تحدث آثار جهازية مع أي كورتيكوستيرويدات عن طريق الاستنشاق، خاصة عند وصف جرعات عالية لمدد طويلة. واحتمال حدوث هذه الآثار أقل من مثيله مع الكورتيكوستيرويدات التي يتم تناولها عن طريق الفم. وتشمل الآثار الجهازية المحتملة تثبيط المحور النخامي الأدرينالييني الوطائي وانخفاض الكثافة المعدنية للعظام وتثبيط النمو في الأطفال والمراهقين والمياه البيضاء (كتاراكت) والمياه الزرقاء (جلوكوما).

ومثلما هو الحال مع جميع الأدوية المحتوية على الكورتيكوستيرويدات، يجب توخي الحذر عند استعمال *ريلڤار إليبتا* مع مرضى السل الرئوي أو مع مرضى حالات العدوى المزمنة أو التي لم تتم معالجتها بعد.

الالتهاب الرئوي

لوحظت زيادة في حالات الالتهاب الرئوي في مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين يتلقون فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول. كما كانت هناك زيادة في معدل الإصابة بحالات الالتهاب الرئوي التي أسفرت إلى الدخول إلى المستشفى.

وفي بعض الإصابات، كانت حالات الالتهاب الرئوي هذه مميتة (راجع الدراسات السريرية والتفاعلات المضادة). يجب أن يحتاط الأطباء لاحتمال حدوث التهاب رئوي مع المرضى المصابين بالانسداد الرئوي المزمن إذ أن السمات السريرية لهذه العدوى تتداخل مع أعراض تفاقمات الانسداد الرئوي المزمن. وتشمل عوامل اختطار الالتهاب الرئوي لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين يتناولون *ريلڤار إليبتا* المدخنين الحاليين والمرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من الالتهاب الرئوي السابق والمرضى الذين مؤشر كتلة الجسم لديهم أقل من ٢٥ كجم/م^2 والمرضى الذين يتوقع أن يكون الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة لديهم أقل من ٥٠٪. ويجب التفكير في هذه العوامل عند وصف فلوتيكازون/فيلانتيرول وإعادة تقييم العلاج عند حدوث الالتهاب الرئوي.

وكان معدل الإصابة بالالتهاب الرئوي في مرضى الربو غير شائع. ويحتمل تزايد مخاطر الإصابة بالالتهاب الرئوي لدى مرضى الربو الذين يتناولون فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام مقارنة بمن يتناولون فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ أو الدواء الوهمي. لم يتم تحديد عوامل اختطار.

التفاعلات

تعتبر التفاعلات الدوائية المهمة من الناحية السريرية التي يكون فيها فلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول وسيطًا عند الجرعات السريرية غير محتملة بسبب انخفاض تركيزات الدواء في البلازما بعد تناول الجرعة المستنشقة.

التفاعل مع حاصرات بيتا

قد تُضعف حاصرات بيتا الأدرينالية تأثير ناهضات بيتا٢ الأدرينالية. يجب تجنب استخدام كل من حاصرات الخلايا بيتا الانتقائية وغير الانتقائية على نحو متزامن ما لم تكن هناك أسباب قهرية لاستخدامهما.

التفاعل مع مثبطات إنزيم CYP3A4

تتم تصفية فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول عن طريق المرور الأول المكثف للاستقلاب الذي يكون فيه إنزيم الكبد CYP3A4 وسيطًا.

يُنصح بتوفير العناية أثناء استخدام مثبطات إنزيم CYP 3A4 القوية (مثل كيتوكونازول وريتونافير) على نحو مصاحب لهذا الدواء؛ حيث إن هناك احتمالية لزيادة التعرض الجهازي لكل من فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول، والذي من الممكن أن يؤدي إلى زيادة في احتمالية التفاعلات المعاكسة (راجع الحرائك الدوائية).

التفاعل مع مثبطات البروتين السكري

فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول ركيزتان للبروتين السكري (P-gp). لم تظهر دراسة الصيدلة السريرية التي أجريت على مجموعة من الأصحاء ممن تناولوا فيلانتيرول مع مثبط البروتين السكري القوي ومثبط الإنزيم CYP3A4 المتوسط، فيراباميل، أي تأثير مهم على الحرائك الدوائية لفيلانتيرول. ولم يتم إجراء دراسات صيدلة سريرية على مثبط معين للبروتين السكري وفلوتيكازون فيوريت.

الحمل والرضاعة

الخصوبة

لا تتوفر بيانات عن الخصوبة في البشر. لم تظهر الدراسات التي أجريت على الحيوان أي أثر لفيلانتيرول أو فلوتيكازون فيوريت على الخصوبة (راجع قسم معلومات غير سريرية).

الحمل

يوجد تعرض محدود لهذا الدواء أثناء الحمل في البشر.

أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوان سمية تناسلية بعد تناول ناهضات بيتا٢ و الكورتيكوستيرويدات (راجع قسم معلومات غير سريرية).

يجب عدم التفكير في إعطاء فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول إلى المرأة الحامل إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة بالنسبة للأم أعظم من أي خطر محتمل على الجنين.

الرضاعة

توجد معلومات محدودة عن إفراز فلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول أو مستقلباتهما في لبن الأم عند البشر. إلا أنه تم اكتشاف كورتيكوستيرويدات وناهضات بيتا٢ أخرى في لبن الأم عند البشر (راجع قسم معلومات غير سريرية). ولا يمكن استبعاد الخطورة التي يتعرض لها حديثو الولادة/الأطفال الرضع.

يجب اتخاذ قرار بوقف الرضاعة الطبيعية أو إيقاف العلاج *بريلڤار إليبتا* مع الأخذ بعين الاعتبار فوائد الرضاعة الطبيعية للطفل وفوائد العلاج للأم.

القدرة على أداء مهام تتطلب الحكم أو القدرات الحركية أو الإدراكية

لم يتم إجراء دراسات لمعرفة أثر فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول على القيادة أو القدرة على تشغيل الماكينات. ولكن لا يُتوقع أي تأثير ضار على تلك الأنشطة نظراً إلى الخصائص الصيدلانية لفلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول.

التفاعلات المضادة

بيانات التجارب السريرية

تم استخدام البيانات المستمدة من التجارب السريرية الكبرى التي أجريت على الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن لتحديد مدى تكرار التفاعلات المضادة ذات الصلة بفلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول. وتم إدراج ما إجماليه ٧٠٣٤ مريضًا في تقييم متكامل للتفاعلات المضادة في برنامج التطوير السريري للربو. وتم إدراج ما إجماليه ٦٢٣٧ مريضًا في تقييم متكامل للتفاعلات المضادة في برنامج التطوير السريري لمرض الانسداد الرئوي المزمن.

وكان شاكلة الأمان مشابهًا لدى مرضى الربو ومرضى الانسداد الرئوي المزمن باستثناء الالتهاب الرئوي والكسور. ولوحظ الالتهاب الرئوي والكسور على نحو أكثر تكرارًا لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن أثناء الدراسات السريرية.

وهذه التفاعلات المضادة مصنفة حسب الأجهزة العضوية 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

الأجهزة العضوية	التفاعلات المعاكسة	معدل التكرار
حالات العدوى والعدوى الطفيلية	الالتهاب الرئوي*، عدوى الجهاز التنفسي العلوي، التهاب الشعب الهوائية، الإنفلونزا، إصابة الفم والحلق بداء المبيضات	آثار شائعة
اضطرابات الجهاز العصبي	الصداع	آثار شائعة جدًا
الاضطرابات القلبية	الانقباضات الخارجة	آثار غير شائعة
اضطرابات الجهاز التنفسي والصدر والمنطقة الوسطى من الصدر	التهاب البلعوم الأنفي	آثار شائعة جدًا
	ألم الفم والبلعوم، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب البلعوم. التهاب الأنف، السعال، عسر التصويت	آثار شائعة
اضطرابات المعدة والأمعاء	ألم بالبطن	آثار شائعة
اضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي والأنسجة الضامة	ألم المفاصل وألم الظهر، كسور**	آثار شائعة
اضطرابات عامة وحالات متعلقة بموضع التناول	سخونة	آثار شائعة

وصف التفاعلات المضادة المحددة

*الالتهاب الرئوي

في دراستين مكررتين لمدة ١٢ شهرًا شارك فيهما ما إجماليه ٣٢٥٥ مريضًا من مرضى الانسداد الرئوي المزمن ممن عانوا من تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن في السنة الماضية، تم الإبلاغ عن ازدياد معدل الإصابة بالالتهاب الرئوي (من ٦٪ إلى ٧٪) لدى المرضى الذين يتناولون تركيبة فلوتيكازون فيوريت (بتركيزات ٥٠ ميكروجرام و١٠٠ ميكروجرام و٢٠٠ ميكروجرام)/فيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام عنه لدى المرضى الذين يتناولون فيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام منفردًا (٣٪). وحدث الالتهاب الرئوي الذي استلزم الدخول إلى المستشفى في ٣٪ من المرضى الذين تناولوا فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول (جميع التركيزات) وفي أقل من ١٪ من المرضى الذين تناولوا فيلانتيرول. وفي هاتين الدراستين، تم الإبلاغ عن تسع حالات إصابة مميتة بالالتهاب الرئوي. وتم الإبلاغ عن سبع من هذه الحالات أثناء العلاج باستخدام فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام وحالة واحدة أثناء العلاج باستخدام فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام وحالة واحدة بعد العلاج الأحادي باستخدام فيلانتيرول. وشملت عوامل اخطار الالتهاب الرئوي التي لوحظت في هاتين الدراستين المدخنين الحاليين والمرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من الالتهاب الرئوي السابق والمرضى الذين مؤشر كتلة الجسم لديهم أقل من ٢٥ كجم/م^2 والمرضى الذين الحجم الزفيري القسري المتوقع في الثانية الواحدة لديهم أقل من ٥٠٪ (راجع التحذيرات والاحتياطات).

وفي تحليل متكامل لإحدى عشرة دراسة أجريت على الربو (٧٠٣٤ مريضًا)، كان معدل الإصابة بالالتهاب الرئوي (المصحح من أجل التعرض، بسبب الأعداد المنخفضة والعدد المحدود للمرضى الخاضعين للدواء الوهمي) الذي لوحظ مع تركيز فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام (٩,٦/١٠٠٠ مريض لسنوات) مشابهًا للدواء الوهمي (٨,٠/١٠٠٠ مريض لسنوات). وكان هناك ازدياد في معدل الإصابة بالالتهاب الرئوي في تركيز ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام (١٨,٤/١٠٠٠ مريض لسنوات) مقارنة بتركيز ٢٥/١٠٠ ميكروجرام. وأسفرت بضع حالات من الالتهاب الرئوي مع أي من التركيزين عن الدخول إلى المستشفى ولم توجد اختلافات ملحوظة في معدل الإصابة بالتفاعلات الخطيرة بين تركيزي العلاج.

كسور**

في دراستين مكررتين لمدة ١٢ شهرًا شارك فيهما ما إجماليه ٣٢٥٥ مريضًا من مرضى الانسداد الرئوي المزمن، كان معدل الإصابة بكسور العظام بشكل عام منخفضًا في جميع مجموعات العلاج مع ازدياد معدل الإصابة في جميع مجموعات فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول (٢٪) مقارنة بمجموعة فيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام (<١٪). وعلى الرغم من تزايد الكسور في مجموعات فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول مقارنة بمجموعة فيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام، حدثت الكسور التي ترتبط عادة باستخدام الكورتيكوستيرويدات (انضغاط النخاع/كسور الفقرات الصدرية والقطنية وكسور عظم الورك والحُق) في أقل من ١٪ من مجموعتي العلاج فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول وفيلانتيرول.

وفي تحليل متكامل لإحدى عشرة دراسة أجريت على الربو (٧٠٣٤ مريضًا)، كان معدل الإصابة بالكسور أقل من ١٪ وارتبط عادة بالإصابات.

بيانات ما بعد التسويق

لأعضاء أجهزة الجسم	التفاعل (التفاعلات) المعاكسة	التكرار
اضطرابات الجهاز المناعي	تفاعلات فرط الحساسية بما في ذلك التأق والوذمة الوعائية والطفح الجلدي والشرى.	آثار نادرة

الجرعة الزائدة

الأعراض والعلامات

لا تتوفر بيانات من التجارب السريرية حول تجاوز الجرعة من فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول. من المرجح أن ينجم عن تجاوز جرعة *ريلڤار إليبتا* علامات وأعراض بسبب تأثيرات المكونات على حدة، بما في ذلك تلك التي لوحظت لدى تجاوز جرعة ناهضات بيتا٢ الأخرى متماشية مع التأثيرات المعروفة عن فئة الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (راجع التحذيرات والاحتياطات).

العلاج

لا يوجد علاج معين لتجاوز الجرعة من فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول. في حالة الجرعة الزائدة، يجب علاج المريض على نحو داعم بالمراقبة المناسبة حسب الضرورة.

ولا يجب التفكير في إحصار الخلايا بيتا القلبية الانتقائية إلا في التأثيرات الكبيرة الناجمة عن تجاوز الجرعة من فيلانتيرول التي تكون ذات صلة سريرية وغير مستجيبة للإجراءات الداعمة. ويجب استخدام أدوية إحصار الخلايا بيتا القلبية الانتقائية بحذر مع المرضى الذين لديهم تاريخ مع التشنج القصبي.

كذلك، يجب اتخاذ المزيد من التدابير العلاجية حسبما تقتضي الضرورة الإكلينيكية أو حسبما يوصي به المركز القومي للسموم، حيثما كان متاحًا.

الخصائص الصيدلانية السريرية

الديناميكية الدوائية

رمز التصنيف ATC

المجموعة العلاجية الدوائية: أدوية أمراض انسداد الممرات الهوائية والأدوية أدرينالية الفعل وغيرها من أدوية أمراض انسداد الممرات الهوائية، رمز التصنيف ATC : R03AK10.

آلية عمل العقار

يمثل فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول فئتين من الأدوية (كورتيكوستروبد تركيبي وناهض مستقبل بيتا٢ طويل المفعول).

التأثيرات الديناميكية الدوائية

فلوتيكازون فيوريت:

فلوتيكازون فيوريت هو كورتيكوستيرويد تركيبي ثلاثي الفلورين يتميز بنشاط قوي مضاد للالتهابات. ولا تُعرف الآلية الدقيقة التي يؤثر بها فلوتيكازون فيوريت على أعراض الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن. أظهرت الكورتيكوستيرويد مجموعة واسعة من التأثيرات على أنواع الخلايا المتعددة (مثل اليوزينيات والبلاعم والخلايا الليمفاوية) والوسائط (مثل محركات الخلايا (السيتوكينات) والمحركات الكيميائية (الكيموكينات) التي لها دور في الالتهاب).

ثلاثي فيناتات الفيلانتيرول:

ثلاثي فيناتات الفيلانتيرول هو ناهض بيتا٢ الأدرينالي الانتقائي طويل المفعول (LABA). ويعزى جزء من التأثيرات الدوائية للعقاقير الناهضة لمستقبلات بيتا٢ الأدرينالية، بما في ذلك ثلاثي فيناتات الفيلانتيرول، على الأقل إلى تحفيز مُحلِّقة الأدينيلات داخل الخلايا، ذلك الإنزيم الذي يحفز تحويل ثلاثي فوسفات الأدينوزين (ATP) إلى أحادي فوسفات الأدينوزين ثلاثي وخماسي الحلقات (cAMP). 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.

وتحدث التفاعلات الجزيئية بين الكورتيكوستيرويدات وناهضات بيتا٢ الأدرينالية طويلة المفعول، ووفقًا لذلك تقوم الستيرويدات بتنشيط جين مستقبل الخلايا بيتا٢، وتزيد حساسية عدد المستقبلات؛ وتقوم ناهضات بيتا٢ الأدرينالية طويلة المفعول ببرمجة المستقبل القشراني السكري من أجل التنشيط المعتمد على الستيرويدات وتعزيز الإزفاء النووي للخلايا. وتتضح هذه التفاعلات التآزرية في تعزيز النشاط المضاد للالتهابات، الذي ظهر في *المختبر وفي الخلية الحية* في مجموعة من الخلايا الالتهابية ذات الصلة بالفيسيولوجيا المرضية لكل من الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن. وأظهرت دراسات أجريت على خزعة من الممرات الهوائية كذلك حدوث التآزر بين الكورتيكوستيرويدات وناهضات بيتا٢ الأدرينالية طويلة المفعول عند الجرعات السريرية من الأدوية بالنسبة لمرضى الانسداد الرئوي المزمن.

الحرائك الدوائية

الامتصاص

بلغ التوفر البيولوجي المطلق لفلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول عند تناولهما عن طريق الاستنشاق في شكل فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول في المتوسط ١٥,٢٪ و٢٧,٣٪، على التوالي. وكان التوفر البيولوجي لكل من فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول منخفضًا، حيث بلغ في المتوسط ١,٢٦٪ وأقل من ٢٪، على التوالي. ونظرًا لهذا التوفر البيولوجي الفموي المنخفض، يُعزى التعرض الجهازي لفلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول بعد تناولهما عن طريق الاستنشاق بشكل رئيسي إلى امتصاص الجزء المستنشق من الجرعة التي تصل إلى الرئة.

التوزيع

يتم توزيع كل من فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول بشكل مركز بعد تناول الجرعة عن طريق الوريد ويبلغ متوسط أحجام التوزيع عند حالة الثبات ٦٦١ لترًا و١٦٥ لترًا، على التوالي.

ويرتبط كل من فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول ارتباطًا منخفضًا بخلايا الدم الحمراء. وكان ارتباط فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول ببروتين البلازما لدى البشر في المختبر مرتفعًا، حيث بلغ في المتوسط ٩٩,٦٪ و٩٣,٩٪، على التوالي. ولم يكن هناك انخفاض في مستوى الارتباط ببروتين البلازما في المختبر لدى مرضى القصور الكلوي أو الكبدي.

فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول ركيزتان للبروتين السكري، ومع ذلك، يعد من غير المحتمل أن يؤدي تناول فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول بالتزامن مع مثبطات البروتين السكري إلى تغيير التعرض الجهازي لفلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول حيث إنهما جزيآن يتم امتصاصهما بشكل جيد.

الاستقلاب

وبناءً على البيانات *المختبرية*، فإن CYP3A4 هو الوسيط الرئيسي في المسارات الرئيسية لاستقلاب كل من فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول لدى البشر.

ويتم استقلاب فلوتيكازون فيوريت بشكل رئيسي من خلال الانحلال المائي لمجموعة إس-فلوروميثيل كربون ثيولي إلى مستقلبات لهل نشاط منخفض نسبياً. ويتم استقلاب فيلانتيرول بشكل رئيسي عن طريق إزالة الألكلة بالتأكسد إلى مجموعة من المستقلبات مع انخفاض كبير في نشاط ناهض الخلايا بيتا١ وبيتا٢.

وتم إجراء دراسة عن التفاعل الدوائي لإنزيم CYP3A4 عند تكرار الجرعة على مشاركين أصحاء باستخدام تركيبة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول (٢٥/٢٠٠) ومثبط إنزيم CYP3A4 القوي، كيتوكينازول (٤٠٠ ملجم). وأدى تزامن التناول إلى زيادة متوسط المنطقة تحت المنحنى لفلوتيكازون فيوريت (٠-٢٤) والتركيز الأقصى بنسبة ٣٦٪ و٣٣٪، على التوالي. وارتبطت الزيادة في تعرض فلوتيكازون فيوريت بانخفاض نسبته ٢٧٪ في المتوسط المرجح للكورتيزول في مصل الدم من ٠ إلى ٢٤ ساعة. وأدى تزامن التناول إلى زيادة متوسط المنطقة تحت المنحنى لفيلانتيرول (٠-٢٤).

والتركيز الأقصى 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 QTcF.

التخلص من العقار

بعد تناول العقار عن طريق الفم، تم التخلص من فلوتيكازون فيوريت لدى البشر بشكل رئيسي عن طريق الاستقلاب مع إفراز المستقلبات في البراز بشكل حصري تقريبًا مع التخلص من أقل من ١٪ من الجرعة المشعة المستعادة في البول. وبلغت فترة نصف عمر الإزالة الواضحة لعقار فلوتيكازون فيوريت في البلازما بعد تناول فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول عن طريق الاستنشاق في المتوسط ٢٤ ساعة.

وبعد تناول فيلانتيرول عن طريق الفم، تم التخلص منه بشكل رئيسي لدى البشر عن طريق الاستقلاب الذي تبعه إفراز المستقلبات في البول والبراز بنسبة ٧٠٪ و٣٠٪ تقريبًا من الجرعة المشعة على التوالي. وبلغت فترة نصف عمر الإزالة الواضحة لعقار فيلانتيرول في البلازما بعد تناول فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول عن طريق الاستنشاق في المتوسط ٢,٥ ساعة.

مجموعات المرضى الخاصة

تم إجراء تحليلات وصفية للحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول في دراسات المرحلة الثالثة على مرضى الربو أو الانسداد الرئوي المزمن. وتم تقييم أثر المتغيرات المصاحبة الديمغرافية (السن والنوع والوزن ومؤشر كتلة الجسم والعنصر والعرق) على الحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول كجزء من تحليل الحرائك الدوائية لمجموعات المرضى هذه.

العرق

زادت تقديرات المنطقة تحت المنحنى (٠-٢٤) لفلوتيكازون فيوريت لدى مرضى الربو أو الانسداد الرئوي المزمن لدى المرضى من شرق آسيا واليابان وجنوب شرق آسيا (١٢-١٤٪ من المرضى) بنسبة ٥٣٪ في المتوسط مقارنة بالمرضى القوقازيين. إلا أنه لا توجد أدلة على ارتباط زيادة التعرض الجهازي في هذه المجموعات بزيادة التأثير على إفراز الكورتيزول في البول على مدار ٢٤ ساعة. ولم يوجد تأثير للعرق على تقديرات مؤشرات الحرائك الدوائية لفيلانتيرول لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن.

وفي المتوسط، يزداد التركيز الأقصى لفلانتيرول وفق التقديرات بنسبة من ٢٢٠ إلى ٢٨٧٪ وكذلك المنطقة تحت المنحنى (٠-٢٤) نسبياً لدى المرضى من أصل آسيوي مقارنة بالمرضى من مجموعات عرقية أخرى. ومع ذلك، لم يوجد دليل على أن ارتفاع التركيز الأقصى لفيلانتيرول يؤدي إلى تأثيرات مهمة سريريًا على معدل ضربات القلب.

الأطفال

لا يوصى بإدخال تعديلات على الجرعة مع المراهقين (١٢ سنة فأكبر).

لم تتم دراسة الحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول في المرضى الأقل من ١٢ سنة. ولم يتم إثبات أمان وفعالية فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول لدى الأطفال الأقل من ١٢ سنة.

كبار السن

تم تحديد تأثيرات العمر على الحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول في دراسات المرحلة الثالثة في مرض الانسداد الرئوي المزمن والربو.

ولم يوجد دليل على تأثير العمر (من ١٢ إلى ٨٤ سنة) على الحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول في مرضى الربو.

ولم يوجد دليل على تأثير العمر على الحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن بينما وجدت زيادة (بنسبة ٣٧٪) في المنطقة تحت المنحنى (٠-٢٤) لفيلانتيرول في النطاق العمري من ٤١ سنة إلى ٨٤ سنة الذي تمت ملاحظته. ويتوقع أن تزداد المنطقة تحت المنحنى (٠-٢٤) لدى المريض كبير السن (٨٤ سنة) الذي يكون وزن الجسم لديه منخفضًا (٣٥ كجم) بنسبة ٣٥٪ عن تقدير غيره من مجموعة المرضى (مريض الانسداد الرئوي المزمن الذي يبلغ عمره ٦٠ سنة ووزن جسمه ٧٠ كجم)، بينما لم يتغير التركيز الأقصى. ولا يحتمل أن تكون هذه الاختلافات ذات صلة سريرية.

القصور الكلوي

أظهرت دراسة الصيدلة السريرية لفلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول أن القصور الكلوي الحاد (تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ ميللي لتر/دقيقة) لم ينجم عنه زيادة كبيرة في التعرض لفلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول أو زيادة ملحوظة في الكورتيكوستيرويدات أو الآثار الجهازية الناهضة لخلايا بيتا٢ مقارنة بالمشاركين الأصحاء. لا يلزم تعديل الجرعة مع المرضى المصابين بالقصور الكلوي. ولم تتم دراسة تأثيرات الغسيل الكلوي في هذا الشأن.

القصور الكبدي

بعد تكرار جرعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول لمدة ٧ أيام، وجدت زيادة في التعرض الجهازي لفلوتيكازون فيوريت (حتى ثلاثة أضعاف وفق قياس المنطقة تحت المنحنى(٠-٢٤)) لدى مرضى القصور الكبدي (تصنيف Child-Pugh ، A أو B أو C) مقارنة بالأصحاء. وارتبطت الزيادة في التعرض الجهازي لفلوتيكازون فيوريت (فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام) لدى مرضى القصور الكبدي المتوسط (تصنيف Child-Pugh ، B) بانخفاض في مستوى الكورتيزول في مصل الدم نسبته ٣٤٪ في المتوسط مقارنة بالأصحاء. وفي مرضى القصور الكبدي الحاد (تصنيف Child-Pugh ، C) الذين تلقوا جرعة منخفضة قدرها ١٢,٥/١٠٠ ميكروجرام، لم يكن هناك انخفاض في مستوى الكورتيزول في مصل الدم. وبالنسبة لمرضى القصور الكبدي المتوسط أو الحاد، الجرعة القصوى ٢٥/١٠٠ ميكروجرام (راجع الجرعة والتناول).

وبعد تكرار جرعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول لمدة ٧ أيام، لم تكن هناك زيادة كبيرة في التعرض الجهازي لفيلانتيرول (التركيز (الأقصى) والمنطقة تحت المنحنى) لدى مرضى القصور الكبدي الخفيف أو المتوسط أو الحاد (تصنيف Child-Pugh، A أو B أو C).

ولم تكن هناك تأثيرات ذات صلة من الناحية السريرية لتركيبة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول على الآثار الجهازية الأدرينالية للخلايا بيتا (معدل ضربات القلب أو مستوى البوتاسيوم في مصل الدم) لدى مرضى القصور الكبدي الخفيف أو المتوسط (فيلانتيرول، ٢٥ ميكروجرام) أو القصور الكبدي الحاد (فيلانتيرول، ١٢,٥ ميكروجرام) مقارنة بالأصحاء.

النوع والوزن ومؤشر كتلة الجسم (BMI)

لم يكن هناك دليل على تأثير النوع أو الوزن أو مؤشر كتلة الجسم على الحرائك الدوائية لفلوتيكازون فيوريت بناءً على تحليل الحرائك الدوائية لبيانات المرحلة الثالثة لدى ١٢١٣ مريضًا بالربو (٧١٢ امرأة) و١٢٢٥ مريضًا بالانسداد الرئوي المزمن (٣٩٢ امرأة). لم يكن هناك دليل على تأثير النوع أو الوزن أو مؤشر كتلة الجسم على الحرائك الدوائية لفيلانتيرول بناءً على تحليل الحرائك الدوائية لدى ٨٥٦ مريضًا بالربو (٥٠٠ امرأة) و١٠٩١ مريضًا بالانسداد الرئوي المزمن (٣٤٠ امرأة).

ولا يلزم تعديل الجرعة استنادًا إلى النوع أو الوزن أو مؤشر كتلة الجسم (BMI).

الدراسات السريرية

الدراسات السريرية على فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول

الربو

تم تقييم أمان وفعالية فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول في علاج الربو في ٣ تجارب سريرية معشاة مزدوجة التعمية تراوحت مدتها من ١٢ إلى ٧٦ أسبوعًا (HZA106827، HZA106829، HZA106837) شملت ٣٢١٠ مريض مصاب بالربو الدائم ممن هم في سن ١٢ سنة فأكبر.

واستخدم جميع المرضى ICS (الكورتيكوستيرويدات المستنشقة) مع ناهض بيتا٢ الأدرينالي طويل المفعول أو بدونه لمدة ١٢ أسبوعًا على الأقل قبل الزيارة ١. وفي التجربة HZA106837، أصيب جميع المرضى بتفاقم واحد على الأقل، استلزم العلاج بالكورتيكوستيرويدات الفموية في العام السابق للزيارة ١. ونتائج التجربتين HZA106827 وHZA106829 موضحة في الجدول التالي:

موجز البيانات المستمدة من الدراستين HZA106829 وHZA106827

الدراسة رقم	HZA106829	HZA106827		
	فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ مرة واحدة يوميًا* مقابل فلوتيكازون فيوريت ٢٠٠ مرة واحدة يوميًا	فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ مرة واحدة يوميًا مقابل فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ مرة واحدة يوميًا	فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ مرة واحدة يوميًا مقابل الدواء الوهمي مرة واحدة يوميًا	فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ مرة واحدة يوميًا مقابل الدواء الوهمي مرة واحدة يوميًا
التغير من القيمة القاعدية للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات (مللي لتر)				
الاختلاف في العلاج (فاصل الثقة ٩٥٪)	١٩٣ (١٠٨، ٢٧٧)	٣٦ (-٤٨، ١٢٠)	١٧٢ (٨٧، ٢٥٨)	١٣٦ مللي لتر (٥١، ٢٢٢)
قيمة p	p<٠,٠٠١	p=٠,٤٠٥	p<٠,٠٠١	p=٠,٠٠٢
متوسط الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة التسلسلي المرجح على مدار من ٠ إلى ٢٤ ساعة بعد الجرعة (مللي لتر)				
الاختلاف في العلاج (فاصل الثقة ٩٥٪)	١٣٦ (١، ٢٧٠)	١١٦ (-٥، ٢٣٦)	٣٠٢ (١٧٨، ٤٢٦)	١٨٦ مللي لتر (٦٢، ٣١٠)
قيمة p	p=٠,٠٤٨	p=٠,٠٦	p<٠,٠٠١	p=٠,٠٠٣
التغير من القيمة القاعدية في فترات الأربع والعشرين ساعة الخالية من الإنقاذ				
الاختلاف في العلاج (فاصل الثقة ٩٥٪)	١١,٧٪ (٤,٩، ١٨,٤)	١٠,٦٪ (٤,٣، ١٦,٨)	١٩,٣٪ (١٣,٠، ٢٥,٦)	٨,٧٪ (٢,٤، ١٥,٠)
قيمة p	p<٠,٠٠١	p<٠,٠٠١	p<٠,٠٠١	p=٠,٠٠٧

كانت مدة العلاج في الدراسة HZA106837 متغيرة (تراوحت من ٢٤ أسبوعًا على الأقل إلى ٧٦ أسبوعًا على الأكثر وتلقى معظم المرضى العلاج لمدة ٥٢ أسبوعًا على الأقل) وقارنت هذه الدراسة ما بين فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام [العدد =١٠٠٩] وفلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام [العدد =١٠١٠]. وكانت نقطة النهاية الأولية هي الوقت المستغرق لحدوث أول تفاقم حاد للربو (وعُرِّف التفاقم الحاد للربو على أنه تدهور الربو الذي يستلزم استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية أو دخول المريض إلى العيادة الداخلية بالمستشفى أو زيارة قسم الطوارئ).

وانخفضت مخاطر الإصابة بتفاقم حاد للربو لدى المرضى الذين يتناولون فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ بنسبة ٢٠٪ مقارنة بـ فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام منفردًا (نسبة الخطر ٠,٧٩٥، p=٠,٠٣٦، فاصل الثقة ٩٥٪ (من ٠,٦٤٢ إلى ٠,٩٨٥). وبلغ معدل التفاقمات الحادة للربو لكل مريض في السنة الواحدة ٠,١٩ في مجموعة فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام و٠,١٤ في مجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠. وبلغت نسبة معدل التفاقم في فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ مقابل فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام ٠,٧٥٥ (فاصل الثقة ٩٥٪، من ٠,٦٠٣ إلى ٠,٩٤٥). ويمثل هذا انخفاضًا نسبته ٢٥٪ في معدل التفاقمات الحادة للربو لدى المرضى الذين يتلقون العلاج باستخدام فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ مقارنة بمن يتلقون العلاج باستخدام فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام (p=٠,٠١٤). وتم الحفاظ على تأثير فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول الموسِّع للشعب الهوائية لمدة ٢٤ ساعة طوال فترة العلاج التي استغرقت سنة واحدة ولم يكن هناك دليل على فقدان الفعالية (لا يوجد تسرع مقاومة). وأظهرت مجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام على نحو متسق تحسينات من ٨٣ مللي لتر إلى ٩٥ مللي لتر في الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات (FEV_1) في الأسابيع ١٢ و٣٦ و٥٢ وعند نقطة النهاية مقارنة بالمجموعة فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام (p<٠,٠٠١، فاصل الثقة ٩٥٪، من ٥٢ إلى ١٢٦ مللي لتر عند نقطة النهاية). وتمت السيطرة على حالات ٤٤٪ من المرضى في مجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ بشكل جيد (ACQ7 ≤٠,٧٥) في نهاية العلاج مقارنة بـ ٣٦٪ من المرضى في مجموعة فلوتيكازون فيوريت ١٠٠ ميكروجرام (p<٠,٠٠١، فاصل الثقة ٩٥٪، من ١,٢٣ إلى ١,٨٢).

مرض الانسداد الرئوي المزمن

تم تقييم فعالية فلوتيكازون فيوريت وفيلانتيرول في علاج مرضى الانسداد الرئوي المزمن في دراستين لمدة ٦ أشهر (HZC112206 و HZC112207) ودراستين معشاتين ذات ضوابط لمدة سنة واحدة (HZC102970 و HZC102871) أجريتا على مرضى تم تشخيصهم سريريًا بالإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن.

الدراستان اللتان استمرتا ستة أشهر

HZC112206 وHZC112207 هما دراستان معشاتان مزدوجتا التعمية مضبطتان بالدواء الوهمي أجريتا باستخدام مجموعة متوازية لمدة ٢٤ أسبوعًا لمقارنة تأثير التركيبة بفيلانتيرول وفلوتيكازون فيوريت منفردًا والدواء الوهمي. وقيمت دراسة HZC112206 فعالية المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٥٠ ميكروجرام [العدد =٢٠٦] وفلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام [العدد =٢٠٦]) في ضوء مقارنتها بالمجموعة فلوتيكازون فيوريت (١٠٠ ميكروجرام [العدد =٢٠٦]) وفيلانتيرول (٢٥ ميكروجرام [العدد =٢٠٥]) والدواء الوهمي (العدد = ٢٠٧)، وتناول الجميع الجرعة مرة واحدة يوميًا. وقيمت دراسة HZC112207 فعالية المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام [العدد =٢٠٤] وفلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ [العدد =٢٠٥]) في ضوء مقارنتها بالمجموعة فلوتيكازون فيوريت (١٠٠ ميكروجرام [العدد =٢٠٤]) و٢٠٠ ميكروجرام [العدد =٢٠٣]) وفيلانتيرول (٢٥ ميكروجرام [العدد =٢٠٣]) والدواء الوهمي (العدد = ٢٠٥)، وتناول الجميع الجرعة مرة واحدة يوميًا.

وكانت نقاط النهاية الأولية المشتركة في كلتا الدراستين هي المتوسط المرجَّح للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة من صفر إلى ٤ ساعات بعد الجرعة والتغير من القيمة القاعدية في الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة قبل الجرعة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات في نهاية الدراسة. وفي تحليل متكامل لكلتا الدراستين، أظهرت مجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام تحسنات ذات دلالة سريرية في وظائف الرئة. وفي النقطة الزمنية ٢٤ أسبوعًا، أدت المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام وفيلانتيرول إلى زيادة الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات بمقدار ١٢٩ مللي لتر (فاصل الثقة ٩٥٪، من ٩١ إلى ١٦٧ مللي لتر، p<٠,٠٠١) و٨٣ مللي لتر (فاصل الثقة ٩٥٪، من ٤٦ إلى ١٢١ مللي لتر، p<٠,٠٠١) على التوالي مقارنة بالدواء الوهمي. وأدت المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام إلى زيادة الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات بمقدار ٤٦ مللي لتر مقارنة بفيلانتيرول (فاصل الثقة ٩٥٪، من ٨ إلى ٨٣ مللي لتر، p= ٠,٠١٧).

وفي النقطة الزمنية ٢٤ أسبوعًا، ازداد المتوسط المرجَّح للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة في المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ومجموعة فيلانتيرول على مدار من صفر إلى ٤ ساعات حيث بلغ ١٩٣ مللي لتر (فاصل الثقة ٩٥٪، من ١٥٦ إلى ٢٣٠ مللي لتر، p<٠,٠٠١) و١٤٥ مللي لتر (فاصل الثقة ٩٥٪، من ١٠٨ إلى ١٨١ مللي لتر، p<٠,٠٠١) على التوالي، وذلك عند مقارنته بالدواء الوهمي.

وبلغ الفرق في المتوسط المرجَّح للحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة على مدار من صفر إلى ٤ ساعات بين مجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ومجموعة فيلانتيرول ٤٨ (فاصل الثقة ٩٥٪، من ١٢ إلى ٨٤ مللي لتر، p=٠,٠٠٩).

الدراستان اللتان استمرتا ١٢ شهرًا

الدراستان HZC102970 وHZC102871 هما دراستان معشاتان مزدوجتا التعمية أجريتا باستخدام مجموعة متوازية لمدة ٥٢ أسبوعًا لمقارنة فعالية وأمان المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٢٠٠ ميكروجرام والمجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام والمجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/٥٠ ميكروجرام ومجموعة فيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام، وتناول الجميع الجرعة مرة واحدة يوميًا. وكانت نقطة النهاية الأولية هي الانخفاض في المعدل السنوي للتفاقمات المتوسطة والحادة لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن.

وأظهرت نتائج كلتا الدراستين أن العلاج باستخدام المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا أسفر عن انخفاض نسبته ٢٧٪ في المعدل السنوي لتفاقمات مرض الانسداد الرئوي المزمن المتوسطة أو الحادة مقارنة بفيلانتيرول (فاصل الثقة ٩٥٪، من ١٦ إلى ٣٧ مللي لتر (p≥٠,٠٠١). ولوحظت انخفاضات مشابهة في الوقت المستغرق لحدوث التفاقم الأول والتفاقمات التي تستلزم استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية في المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام مرة واحدة يوميًا.

وفي تحليل مجمع للدراستين HZC102970 وHZC102871، في الأسبوع ٥٢، أظهرت المجموعة فلوتيكازون فيوريت/فيلانتيرول ٢٥/١٠٠ ميكروجرام تحسنًا كبيرًا في الحجم الزفيري القسري في الثانية الواحدة عند نهاية الفترة الفاصلة بين الجرعات مقارنة بالمجموعة فيلانتيرول ٢٥ ميكروجرام (فرق مقداره ٤٢ مللي لتر في متوسط التغير المصحح من القيمة القاعدية؛ فاصل الثقة ٩٥٪: من ١٩ إلى ٦٤ مللي لتر، p<٠,٠٠١).

معلومات غير سريرية

التأثيرات الدوائية والسمية التي لوحظت مع فلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول في الدراسات غير السريرية هي تلك التي ترتبط عادة إما بالقشرانيات السكرية أو ناهضات بيتا٢. ولا ينتج عن تناول فلوتيكازون فيوريت مع فيلانتيرول سمية جديدة تُذكر.

التسرطن/إحداث الطفرات

لم يكن فلوتيكازون فيوريت سامًا للجينات في مجموعة قياسية من الدراسات، كما أنه لم يكن مسرطنًا في دراسات الاستنشاق مدى الحياة في الفئران أو الجرذان عند فترات تعرض مشابهة لتلك عند الجرعة القصوى الموصى بها للبشر، وفقًا للمنطقة تحت المنحنى.

وتشير دراسات التسمم الجيني إلى أن فيلانتيرول لا يمثل خطرًا سامًا على جينات البشر.

وبما يتوافق مع نتائج ناهضات بيتا٢ الأخرى، تسبّب فيلانتيرول، خلال دراسات الاستنشاق مدى الحياة، في تأثيرات تكاثرية في الجهاز التناسلي لأنثى الجرذان والفئران، وفي الغدة النخامية للجرذان. ولم تكن هناك زيادة في معدل الإصابة بالأورام في الفئران أو الجرذان عند التعرض ضعفان أو ٣٠ ضعفًا، على التوالي، الجرعة القصوى الموصى بها للبشر، وفقًا للمنطقة تحت المنحنى.

السمية التناسلية

كانت الآثار التي لوحظت بعد إعطاء الجرذان فلوتيكازون فيوريت عن طريق الاستنشاق بالتزامن مع فيلانتيرول مشابهة لتلك التي لوحظت لدى إعطائهم فلوتيكازون فيوريت منفردًا. كما أن فلوتيكازون فيوريت لم يكن ذا تأثير ماسخ للأجنة في الجرذان أو الأرانب غير أنه أدى إلى تأخر النمو لدى الجرذان وسبب الإجهاض لدى الأرانب عند الجرعات السامة للأم. ولم تكن هناك تأثيرات على النمو في الجرذان عند تعرض يزيد ٣ أضعاف تقريبًا الجرعة القصوى الموصى بها للبشر، وفقًا للمنطقة تحت المنحنى.

لم يكن فيلانتيرول ماسخًا للأجنة في الجرذان. في دراسات الاستنشاق التي أُجريت على الأرانب، أحدث فيلانتيرول تأثيرات مماثلة لتلك التي تم رصدها مع ناهضات بيتا٢ الأخرى (الحنك المشقوق والأجفان المفتوحة والاندماج القصّيّ وثنية الأطراف/سوء الاستدارة). وعند إعطاء فيلانتيرول تحت الجلد، لم تكن هناك أي تأثيرات عند فترات تعرض ٨٤ ضعفًا تلك التي عند الجرعة القصوى الموصى بها للبشر، وفقًا للمنطقة تحت المنحنى.

ولم يكن لفلوتيكازون فيوريت أو فيلانتيرول أي آثار ضارة على الخصوبة أو النمو في مرحلة ما قبل الولادة وبعدها في الجرذان.

التفاصيل الصيدلانية

قائمة السواغات

اللاكتوز أحادي الهيدرات (الذي يحتوي على بروتين اللبن)

(تحتوي الفقاعة الواحدة على ١٢,٥ مللي جرام لاكتوز أحادي الهيدرات)

سترات الماغنيسوم

المواد المتعارضة

لا توجد

مدة الصلاحية

تاريخ انتهاء الصلاحية مُدون على العبوة.

فترة الصلاحية عند الاستخدام

يجوز تخزين المستحضر، بعد إزالته من العلبة، لفترة لا تتجاوز شهرًا واحدًا : في درجة حرارة أقل من ٣٠ درجة مئوية

احتياطات خاصة للتخزين

يتم التخزين في درجة حرارة أقل من ٣٠ درجة مئوية

وعند تخزين البخاخ في الثلاجة، فينبغي تركه لمدة لا تقل عن ساعة قبل استعماله حتى تعود درجة حرارته إلى درجة حرارة الغرفة.

طبيعة العبوة ومحتوياتها

يحتوي بخاخ "إليبتا" البلاستيكي على جسم رمادي فاتح وغطاء أزرق فاتح للقطعة الفموية وعداد للجرعات، معبأ في عبوة من الورق الصفائحي تحتوي على كيس مجفف. والعبوة مغلّفة بغطاء من رقاقة معدنية يمكن إزالته.

يحتوي البخاخ على شريطين من ٣٠ فقاعة موزعة بانتظام، تحتوي كل منها على مسحوق أبيض.

جهة التصنيع:

Glaxo Operations UK Limited*،

Ware،

Hertfordshire،

المملكة المتحدة

* عضو مجموعة شركات GSK.

ريلڤار عت وإليبتا عت هما علامتان تجاريتان مملوكتان لمجموعة شركات GSK.

وقد تم تطوير كل من ريلڤارعت وإليبتا عت بالتعاون مع شركة Theravance.

حقوق النشر © لعام ٢٠١٣ لمجموعة شركات GSK. جميع الحقوق محفوظة.

رقم الإصدار: GDS04

تاريخ الإصدار: ٢٢ مايو ٢٠١٤

إرشادات الاستخدام/التعامل

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.

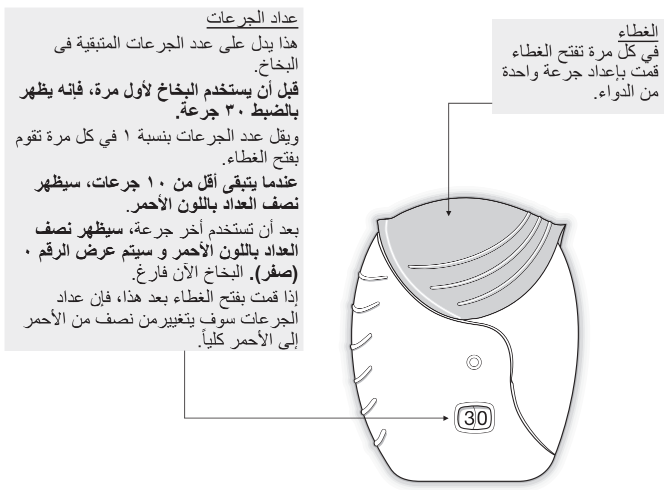
تنطبق التعليمات الإرشادية المبينة أدناه لبخاخ إليبتا الذي يحتوي على ٣٠ جرعة أيضًا على بخاخ إليبتا الذي يحتوي على ٧ جرعات.

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.

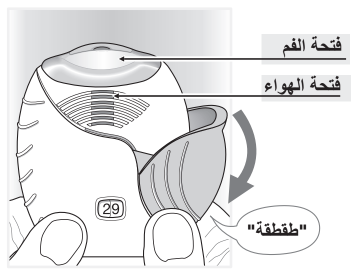


٢) تحضير الجرعة

انتظر لفتح الغطاء حتى تصبح جاهزًا لأخذ جرعتك.

لا ترجّ البخاخ.

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



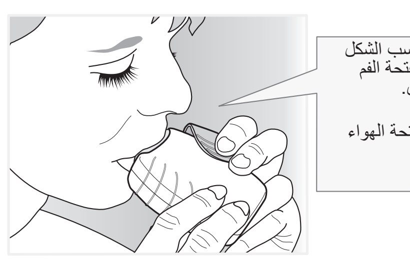
والآن أصبح المستحضر الدوائي الخاص بك جاهزًا للاستنشاق.

سيقّل عداد الجرعات رقم الجرعة بمقدار ١ للتأكيد.

- إذا لم يقّل عداد الجرعات رقم الجرعة عند سماعك صوت "طقطقة"، فإن البخاخ لن يوصّل 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.

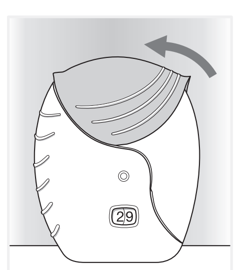


- خذ شهيقًا طويلاً وثابتًا وعميقًا. واحتجز هذا النَفَس لأطول فترة ممكنة (٣-٤ ثوانٍ على الأقل).
- أخرج البخاخ من فمك.
- اطرد النَفَس ببطء وبلطف.

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

10000000126059