

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Бретарис® Джентуэйр®

наименование лекарственного препарата

порошок для ингаляций дозированный, 322 мкг/доза

лекарственная форма, дозировка

Индустриас Фармасаутикас Альмиралль С.А., Испания

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « » **130617** 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Фармакокинетика</i> <u>Всасывание</u> Аклидиния бромид быстро абсорбируется из легких, достигая максимальной концентрации в плазме крови в течение 5 минут после ингаляции у здоровых добровольцев, и обычно в течение первых 15 минут у пациентов с ХОБЛ. Фракция ингалированной дозы, достигшая системной циркуляции в качестве неизмененного аклидиния, является очень низкой, менее чем 5%. Максимальная концентрация в плазме крови, достигнутая после ингаляции сухого порошка у пациентов с ХОБЛ при однократной дозе 400 мкг аклидиния бромида, составила примерно 80 пг/мл. Равновесная концентрация в плазме крови была достигнута в течение 7 дней при приеме дважды в день и, учитывая	<i>Фармакокинетика</i> <u>Всасывание</u> Аклидиния бромид быстро абсорбируется из легких, достигая максимальной концентрации в плазме крови в течение 5 минут после ингаляции у здоровых добровольцев, и обычно в течение первых 15 минут у пациентов с ХОБЛ. Фракция ингалированной дозы, достигшая системной циркуляции в качестве неизмененного аклидиния, является очень низкой, менее чем 5%. Максимальная равновесная концентрация в плазме крови, достигнутая после ингаляции 400 мкг сухого порошка аклидиния бромида у пациентов с ХОБЛ, составила примерно 224 пг/мл. Равновесная концентрация в плазме крови была достигнута в течение 7 дней при приеме дважды в день. <u>Распределение</u>

Старая редакция	Новая редакция
короткий период полувыведения, равновесная концентрация может быть достигнута вскоре после приема первой дозы. Накопления при повторном приеме при равновесном уровне концентраций не наблюдалось.	Общее количество попадающего в легкие через ингалятор Бретарис® Джентуэйр® аклидиния бромида составило примерно 30% отмеренной дозы.
<u>Распределение</u> Общее количество попадающего в легкие через ингалятор Бретарис® Джентуэйр® аклидиния бромида составило примерно 30 % отмеренной дозы. Связывание аклидиния бромида с белками плазмы in vitro, соответствует, скорее всего, связыванию метаболитов с белками, в связи с быстрым гидролизом аклидиния бромида в плазме, связывание с белками плазмы составило 87% для метаболита карбоновой кислоты и 15% для спиртового метаболита. Основным белком плазмы, который связывает аклидиния бромид, является альбумин.	Связывание аклидиния бромида с белками плазмы in vitro, соответствует, скорее всего, связыванию метаболитов с белками, в связи с быстрым гидролизом аклидиния бромида в плазме, связывание с белками плазмы составило 87% для метаболита карбоновой кислоты и 15% для спиртового метаболита. Основным белком плазмы, который связывает аклидиния бромид, является альбумин.
<u>Биотрансформация</u> Аклидиния бромид быстро и активно гидролизуется до своих фармакологически неактивных спиртовых дериватов и дериватов карбоновой кислоты. Происходит как химический гидролиз (неферментативный), так и ферментативный, с участием эстераз. Основной эстеразой, вовлеченной в гидролиз у человека, является бутирилхолинэстераза. Уровень кислотного метаболита в плазме крови после ингаляции	<u>Биотрансформация</u> Аклидиния бромид быстро и активно гидролизуется до своих фармакологически неактивных спиртовых дериватов и дериватов карбоновой кислоты. Происходит как химический гидролиз (неферментативный), так и ферментативный, с участием эстераз. Основной эстеразой, вовлеченной в гидролиз у человека, является бутирилхолинэстераза. Уровень кислотного метаболита в плазме крови после ингаляции примерно в 100 раз выше, чем уровень спиртового метаболита и неизмененного действующего вещества. Низкая абсолютная биодоступность аклидиния бромида при ингаляционном введении (<5%) связана с тем, что аклидиния бромид подвергается активному

Старая редакция	Новая редакция
примерно в 100 раз выше, чем уровень спиртового метаболита и неизмененного действующего вещества. Низкая абсолютная биодоступность аклидиния бромида при ингаляционном введении (<5%) связана с тем, что аклидиния бромид подвергается активному системному и пре-системному гидролизу как при нахождении в легких, так и при приеме внутрь. Биотрансформация при участии изоферментов цитохрома Р450 (СYP450) играет незначительную роль в общем метаболическом клиренсе аклидиния бромида. Испытания in vitro показали, что аклидиния бромид в терапевтической дозе или его метаболиты не подавляют или не индуцируют какие-либо изоферменты цитохрома Р450 (СYP450) и не подавляют активность эстераз (карбоксилэстеразы, ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы). Испытания in vitro показали, что аклидиния бромид или его метаболиты не являются субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина. <u>Выведение</u> Конечный период полувыведения аклидиния бромида составляет около 2-3 часов. После внутривенного введения здоровым добровольцам 400 мкг меченого радиоактивной меткой аклидиния бромида	системному и пресистемному гидролизу как при нахождении в легких, так и при приеме внутрь. Биотрансформация при участии изоферментов цитохрома Р450 (СYP450) играет незначительную роль в общем метаболическом клиренсе аклидиния бромида. Испытания in vitro показали, что аклидиния бромид в терапевтической дозе или его метаболиты не подавляют или не индуцируют какие-либо изоферменты цитохрома Р450 (СYP450) и не подавляют активность эстераз (карбоксилэстеразы, ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы). Испытания in vitro показали, что аклидиния бромид или его метаболиты не являются субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина. <u>Выведение</u> Конечный и эффективный периоды полувыведения аклидиния бромида составляют около 14 часов и 10 часов, соответственно, после ингаляции 400 мкг два раза в день пациентами с ХОБЛ. После внутривенного введения здоровым добровольцам 400 мкг меченого радиоактивной меткой аклидиния бромида около 1% дозы выводилось в неизмененном виде с мочой. До 65% дозы выводилось в виде метаболитов с мочой и до 33% в виде метаболитов с калом.

Старая редакция	Новая редакция
около 1% дозы выводилось в неизмененном виде с мочой. До 65% дозы выводилось в виде метаболитов с мочой и до 33% в виде метаболитов с калом. После ингаляционного введения здоровым добровольцам и пациентам с ХОБЛ 200 мкг и 400 мкг аклидиния бромида очень малое количество, около 0,1% принятой дозы, выводилось в неизмененном виде с мочой, что указывает на то, что почечный клиренс играет незначительную роль в общем клиренсе аклидиния из плазмы крови. <u>Линейность/нелинейность</u> Аклидиния бромид в терапевтическом диапазоне имеет линейную и независимую от времени фармакокинетику. <u>Фармакокинетическое/фармакодинамическое соотношение</u> Учитывая то, что аклидиния бромид обладает местным действием в легких и быстро разрушается в плазме, прямого соотношения между фармакокинетикой и фармакодинамикой нет. <u>Особые группы пациентов</u> <i>Пожилые пациенты</i> Фармакокинетические свойства аклидиния бромида у пациентов с ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени являются аналогичными у пациентов в возрасте 40 - 59 лет и у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Поэтому у пожилых пациентов с ХОБЛ коррекции дозы не требуется.	После ингаляционного введения здоровым добровольцам и пациентам с ХОБЛ 200 мкг и 400 мкг аклидиния бромида очень малое количество, около 0,1% принятой дозы, выводилось в неизмененном виде с мочой, что указывает на то, что почечный клиренс играет незначительную роль в общем клиренсе аклидиния из плазмы крови. <u>Линейность/нелинейность</u> Аклидиния бромид в терапевтическом диапазоне имеет линейную и независимую от времени фармакокинетику. <u>Фармакокинетическое/фармакодинамическое соотношение</u> Учитывая то, что аклидиния бромид обладает местным действием в легких и быстро разрушается в плазме, прямого соотношения между фармакокинетикой и фармакодинамикой нет. <u>Особые группы пациентов</u> <i>Пожилые пациенты</i> Фармакокинетические свойства аклидиния бромида у пациентов с ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени являются аналогичными у пациентов в возрасте 40-59 лет и у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Поэтому у пожилых пациентов с ХОБЛ коррекции дозы не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с нарушением функции печени испытания не проводились. Так как аклидиния бромид метаболизируется в основном путем химического и

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с нарушением функции печени испытания не проводились. Так как аклидиния бромид метаболизируется в основном путем химического и ферментативного расщепления в плазме, очень маловероятно, что нарушение функции печени изменяет его системное воздействие. У пациентов с ХОБЛ и нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нормальной функцией почек и с ее нарушением значимых различий в фармакокинетике обнаружено не было. Поэтому у пациентов с ХОБЛ и нарушением функции почек коррекции дозы и дополнительного наблюдения не требуется.	ферментативного расщепления в плазме, очень маловероятно, что нарушение функции печени изменяет его системное воздействие. У пациентов с ХОБЛ и нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нормальной функцией почек и с ее нарушением значимых различий в фармакокинетике обнаружено не было. Поэтому у пациентов с ХОБЛ и нарушением функции почек коррекции дозы и дополнительного наблюдения не требуется. <i>Раса</i> При повторном применении системная экспозиция аклидиния бромида была схожей у пациентов-японцев и пациентов-европеоидов.
Побочное действие Наиболее часто встречающимися побочными действиями при применении препарата Бретарис® Дженуэйр® являются головная боль (6,6%) и назофарингит (5,5%). Частота побочных действий основана на оценке общих коэффициентов возникновения побочных действий (то есть событий, связанных с применением препарата Бретарис® Дженуэйр®), наблюдаемых при применении препарата Бретарис® Дженуэйр® в дозе 322 мкг (636 пациентов) при пуловом анализе одного 6-	Побочное действие Наиболее часто встречающимися побочными действиями при применении препарата Бретарис® Дженуэйр® являются головная боль (6,6%) и назофарингит (5,5%). Частота побочных действий основана на оценке общих коэффициентов возникновения побочных действий (то есть событий, связанных с применением препарата Бретарис® Дженуэйр®), наблюдаемых при применении препарата Бретарис® Дженуэйр® в дозе 322 мкг (636 пациентов) при пуловом анализе одного 6-

Старая редакция	Новая редакция
месячного и двух 3-х месячных рандомизированных клинических исследований с контролем плацебо. Частота побочных действий определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); и частота неизвестна (побочные действия, частота возникновения которых неизвестна, т.е. частоту нельзя оценить, исходя из имеющихся данных). <u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> Часто: синусит, назофарингит. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> Редко: реакции гиперчувствительности; Частота неизвестна: ангионевротический отек. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> Часто: головная боль; Нечасто: головокружение. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> Нечасто: нечеткость зрения. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</u> Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> Часто: кашель; Нечасто: дисфония.	месячного и двух 3-х месячных рандомизированных клинических исследований с контролем плацебо. Частота побочных действий определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); и частота неизвестна (побочные действия, частота возникновения которых неизвестна, т.е. частоту нельзя оценить, исходя из имеющихся данных). <u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> Часто: синусит, назофарингит. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> Редко: реакции гиперчувствительности; Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилактическая реакция. <u>Нарушения со стороны нервной системы</u> Часто: головная боль; Нечасто: головокружение. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> Нечасто: нечеткость зрения. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</u> Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> Часто: кашель; Нечасто: дисфония.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> Часто: диарея; Нечасто: сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит. <u>Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей</u> Нечасто: сыпь, кожный зуд. <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> Нечасто: задержка мочи.	<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> Часто: диарея; Нечасто: сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит. <u>Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей</u> Нечасто: сыпь, кожный зуд. <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> Нечасто: задержка мочи.
Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания 2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD, Великобритания <i>AstraZeneca UK Limited, United Kingdom 2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom</i> Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества Индустриас Фармасаутикас Альмиралль С.А., Испания Ктра. Насьональ II, км 593 08740 Сант Андреу де ла Барка, Барселона, Испания <i>Industrias Farmaceuticas Almirall SA</i> <i>Ctra. Nacional II, km 593</i> <i>08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona,</i>	Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA <i>AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA</i> Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества Индустриас Фармасаутикас Альмиралль С.А., Испания Ктра. Насьональ II, км 593 08740 Сант Андреу де ла Барка, Барселона, Испания <i>Industrias Farmaceuticas Almirall SA</i> <i>Ctra. Nacional II, km 593</i> <i>08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona,</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>Spain</i> Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1 тел. +7 (495) 799 56 99 факс: +7 (495) 799 56 98 © AstraZeneca 2016	<i>Spain</i> Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1 тел. +7 (495) 799 56 99 факс: +7 (495) 799 56 98 © AstraZeneca 2016

Руководитель группы регуляторной поддержки
зарегистрированных препаратов



Снегирева П.Б.
ФИО