МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003844 - 190916

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дуаклир Дженуэйр
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дуаклир Дженуэйр

Группировочное наименование: аклидиния бромид + формотерол

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный

СОСТАВ

Одна отмеренная доза содержит:

Активные вещества: аклидиния бромид микронизированный (в расчете на аклидиний) 0,400 мг (0,343 мг)* и формотерола фумарата дигидрат микронизированный 0,012 мг**.

Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат 11,588 мг.

* доставленная доза аклидиния бромида – 396 мкг, что соответствует 340 мкг аклидиния.

** доставленная доза формотерола фумарата дигидрата – 11,8 мкг.

Описание

Ингалятор: Ингалятор белого цвета с оранжевым защитным колпачком, с оранжевой дозирующей кнопкой и закрепленной сдвигающейся крышкой с картриджем, содержащим 60 доз препарата и счетчиком доз.

Содержимое картриджа: Белый или почти белый мелкодисперсный, легкосыпучий порошок, не содержащий видимых конгломератов или посторонних частиц.

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство комбинированное (β_2-адреномиметик селективный+м-холиноблокатор)

Код АТХ: R03AL05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Препарат Дуаклир Дженуэйр содержит два бронходилататора: аклидиний, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (также называемый антихолинергик), и

формотерол, длительно действующий агонист β_2-адренергических рецепторов. Комбинация этих веществ с разными механизмами действия обеспечивает аддитивный эффект по сравнению с применением отдельных компонентов. Вследствие различия плотности мускариновых и β_2-адренорецепторов в центральных и периферических дыхательных путях, антагонисты мускариновых рецепторов более эффективны в расслаблении центральных дыхательных путей, а агонисты β_2-адренергических рецепторов – периферических дыхательных путей; таким образом, применение комбинированной терапии может усиливать благоприятное воздействие на функцию легких.

Аклидиний является конкурентным, селективным антагонистом мускариновых рецепторов с более длительным временем связывания с M_3-рецепторами, чем с M_2-рецепторами. M_3-рецепторы служат посредниками при сокращении гладкой мускулатуры дыхательных путей. Вдыхаемый аклидиния бромид действует местно в легких в качестве антагониста M_3-рецепторов гладкой мускулатуры дыхательных путей и вызывает бронходилатацию. Применение аклидиния у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) вызывает также снижение выраженности симптомов, улучшение связанного с заболеванием состояния здоровья, снижение частоты обострений и улучшение переносимости физической нагрузки. Поскольку аклидиния бромид быстро разрушается в плазме крови, количество системных антихолинергических побочных эффектов является низким.

Формотерол является мощным селективным агонистом β_2-адренорецепторов. Бронходилатация достигается за счет расслабления гладкой мускулатуры дыхательных путей вследствие повышения уровня циклического аденозинмонофосфата после активации аденилатциклазы. Помимо улучшения функции легких, формотерол уменьшает выраженность симптомов и повышает качество жизни у пациентов с ХОБЛ.

Фармакодинамика

Клинические исследования показали, что препарат Дуаклир Дженуэйр обеспечивает клинически значимое улучшение функции легких (оцениваемое по объему форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$)) в течение более 12 часов после приема.

Препарат Дуаклир Дженуэйр обладает быстрым началом действия – в течение 5 минут после первой ингаляции по сравнению с плацебо. Начало действия препарата Дуаклир Дженуэйр было сравнимо с эффектом быстродействующего агониста β_2-адренорецепторов, формотерола, в дозе 12 мкг. Максимальная бронходилатация (максимальный $ОФВ_1$) по сравнению с исходным уровнем достигалась с первого дня (304 мл) и поддерживалась в течение всего периода терапии длительностью более 6 месяцев (326 мл).

Электрофизиология сердца

Не было выявлено клинически значимого влияния препарата Дуаклир Дженуэйр на параметры электрокардиограммы (ЭКГ), включая интервал QT, по сравнению с аклидинием, формотеролом и плацебо, а также на сердечный ритм при проведении суточного мониторирования по Холтеру.

Клиническая эффективность

Программа клинических исследований III фазы с участием приблизительно 4000 пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ средней или тяжелой степени включала два 6-месячных рандомизированных исследования с плацебо и активным контролем (ACLIFORM-COPD и AUGMENT), 6-месячную продленную фазу исследования AUGMENT, а также дополнительное 12-месячное рандомизированное, контролируемое исследование.

В долгосрочных исследованиях безопасности препарат Дуаклир Дженуэйр показал стойкую эффективность при длительности применения более 1 года, без признаков тахифилаксии.

Влияние на функцию легких

Препарат Дуаклир Дженуэйр (340 мкг + 11,8 мкг/доза 2 раза в сутки) обеспечивал клинически значимое улучшение функции легких (оцениваемое по $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких и емкости вдоха) по сравнению с плацебо. Клинически значимый бронходилатирующий эффект достигался в течение 5 минут после приема первой дозы препарата и поддерживался в течение всего междозового интервала.

В исследовании ACLIFORM-COPD препарат Дуаклир Дженуэйр обеспечивал улучшение $ОФВ_1$ через 1 час после приема дозы по сравнению с плацебо и аклидинием, на 299 мл и 125 мл, соответственно ($p<0,0001$ в обоих сравнениях), и улучшение остаточного $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо и формотеролом, на 143 мл и 85 мл, соответственно ($p<0,0001$ в обоих сравнениях). В исследовании AUGMENT улучшение $ОФВ_1$ через 1 час после приема дозы по сравнению с плацебо и аклидинием, составило 284 мл и 108 мл, соответственно ($p<0,0001$ в обоих сравнениях), а улучшение остаточного $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо и формотеролом составило 130 мл ($p<0,0001$) и 45 мл ($p=0,01$), соответственно.

Облегчение симптомов и улучшение состояния здоровья, обусловленного заболеванием

Одышка и другие симптомы

Препарат Дуаклир Дженуэйр обеспечивал клинически значимое улучшение в отношении одышки (оценивалось с помощью транзиторного индекса одышки (TDI)), с повышением

индекса TDI через 6 месяцев терапии по сравнению с плацебо на 1,29 единиц в исследовании ACLIFORM-COPD (p<0,0001) и на 1,44 единицы – в исследовании AUGMENT (p<0,0001).

Объединенный анализ этих двух исследований показал, что применение препарата Дуаклир Дженуэйр ассоциируется со статистически значимым большим улучшением индекса TDI по сравнению с аклидинием (на 0,4 единицы; p=0,016) или формотеролом (на 0,5 единиц; p=0,009).

Препарат Дуаклир Дженуэйр улучшал дневную симптоматику ХОБЛ, в частности одышку, симптомы со стороны грудной клетки, кашель и отделение мокроты (оценивалась с помощью общего индекса E-RS), а также общую выраженность ночных симптомов, ранних утренних симптомов и симптомов, ограничивающих активность в ранние утренние часы, по сравнению с плацебо, аклидинием и формотеролом, однако данное улучшение не всегда было статистически значимым. Комбинация аклидиния/формотерола не показала статистически значимого снижения среднего количества ночных пробуждений, обусловленных ХОБЛ, по сравнению с плацебо или формотеролом.

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

В исследовании AUGMENT препарат Дуаклир Дженуэйр обеспечивал статистически значимое улучшение состояния здоровья, обусловленного заболеванием (оценивалось с помощью Респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ)), с улучшением общего индекса SGRQ на -4,35 единицы по сравнению с плацебо (p<0,0001). В исследовании ACLIFORM-COPD наблюдалось лишь небольшое снижение общего индекса SGRQ по сравнению с плацебо вследствие неожиданно выраженного ответа на терапию плацебо (p=0,598), и процент пациентов, достигших клинически значимого улучшения относительно исходного уровня, составил 55,3% в группе препарата Дуаклир Дженуэйр и 53,2% – в группе плацебо (p=0,669).

Объединенный анализ данных этих двух исследований показал большее улучшение общего индекса SGRQ при применении препарата Дуаклир Дженуэйр по сравнению с формотеролом (-1,7 единиц; p=0,018) или аклидинием (-0,79 единиц; p=0,273).

Снижение частоты обострений ХОБЛ

В рамках объединенного анализа эффективности двух исследований длительностью 6 месяцев было продемонстрировано статистически значимое снижение на 29% частоты обострений средней или тяжелой степени (требующих терапии антибиотиками или кортикостероидами, или приводящих к госпитализации) на фоне терапии препаратом Дуаклир Дженуэйр по сравнению с плацебо (частота на пациента в год: 0,29 против 0,42,

соответственно; p=0,036), а также увеличение времени до первого обострения средней или тяжелой степени по сравнению с плацебо (соотношение рисков 0,70; p=0,027).

Применение препаратов экстренной терапии

Препарат Дуаклир Дженуэйр снижал потребность в препарате экстренной терапии на протяжении более 6 месяцев по сравнению с плацебо (на 0,9 ингаляций/сутки (p<0,0001)), аклидинием (на 0,4 ингаляции/сутки (p<0,001)) и формотеролом (на 0,2 ингаляции/сутки (p=0,062)).

Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики аклидиния и формотерола при ингаляционном применении в комбинации существенно не отличались от наблюдаемых при применении отдельных компонентов.

Абсорбция

После однократной ингаляции препарата Дуаклир Дженуэйр, аклидиний и формотерол быстро абсорбировались в плазму крови с достижением максимальной концентрации в течение 5 минут после ингаляции у здоровых добровольцев и в течение 24 минут после ингаляции у пациентов с ХОБЛ. Максимальные равновесные концентрации аклидиния и формотерола у пациентов с ХОБЛ, получавших препарат Дуаклир Дженуэйр 2 раза в сутки в течение 5 дней, достигались в течение 5 минут после ингаляции и составляли 128 пг/мл и 17 пг/мл, соответственно.

Распределение

Общее количество попадающего в легкие через ингалятор Дженуэйр аклидиния составило приблизительно 30% отмеренной дозы. Связывание аклидиния с белками плазмы *in vitro* вероятнее всего соответствует связыванию метаболитов с белками, вследствие быстрого гидролиза аклидиния в плазме крови. Связывание с белками плазмы крови составило 87% для метаболита карбоновой кислоты и 15% для спиртового метаболита. Основным белком плазмы крови, который связывает аклидиний, является альбумин.

Связывание формотерола с белками плазмы крови составляет 61% - 64% (34% – преимущественно с альбумином). Не отмечено насыщения центров связывания в диапазоне концентраций, достигающихся при применении препарата в терапевтических дозах.

Биотрансформация

Аклидиний быстро и интенсивно гидролизуется до фармакологически неактивных спиртового производного и производного карбоновой кислоты. Происходит химический (неферментативный) и ферментативный гидролиз под действием эстераз. Основной

эстеразой, вовлеченной в гидролиз у человека, является бутирилхолинэстераза. Концентрация кислотного метаболита в плазме крови после ингаляции приблизительно в 100 раз выше, чем концентрация спиртового метаболита и неизмененного активного вещества.

Низкая абсолютная биодоступность аклидиния при ингаляционном введении (<5%) обусловлена его интенсивным системным и пресистемным гидролизом как при нахождении в легких, так и при приеме внутрь. Биотрансформация с участием изоферментов цитохрома Р450 (CYP450) играет незначительную роль в общем метаболическом клиренсе аклидиния. Исследования *in vitro* показали, что аклидиний в терапевтической дозе или его метаболиты не ингибируют или не индуцируют какие-либо изоферменты CYP450 и не ингибируют эстеразы (карбоксилэстеразу, ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу). Также *in vitro* установлено, что аклидиний или его метаболиты не являются субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина.

Формотерол выводится преимущественно посредством метаболизма. Основным путем является прямая глюкуронизация с О-деметилированием с последующей конъюгацией с глюкуронидом. В О-деметилировании формотерола участвуют изоферменты CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 и CYP2A6. В терапевтически значимых концентрациях формотерол не ингибирует изоферменты CYP450.

Выведение

После ингаляции препарата Дуаклир Дженуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза конечный период полувыведения аклидиния и формотерола составляет приблизительно 5 ч и 8 ч, соответственно.

После внутривенного введения 400 мкг меченого радиоактивным изотопом аклидиния здоровым добровольцам около 1% введенной дозы выводилось в неизмененном виде с мочой. До 65% дозы препарата выводилось в виде метаболитов с мочой и до 33% – в виде метаболитов с фекалиями. После ингаляции 200 мкг и 400 мкг аклидиния здоровыми добровольцами и пациентами с ХОБЛ выведение неизмененного аклидиния с мочой было очень низким (приблизительно 0,1% введенной дозы), что свидетельствует о том, что почечный клиренс играет незначительную роль в общем клиренсе аклидиния из плазмы крови.

Основная часть введенной дозы формотерола подвергалась метаболизму в печени с последующим выведением почками. После ингаляции 6% - 9% доставленной дозы формотерола выводится с мочой в неизмененном виде или в виде конъюгатов формотерола.

Особые популяции пациентов

Пожилые пациенты

Исследования фармакокинетики комбинации аклидиния/формотерола у пациентов пожилого возраста не проводились. Поскольку пожилым пациентам не требуется коррекции дозы препаратов аклидиния или формотерола, при применении комбинации аклидиния/формотерола корректировать дозу также не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Данные об особенностях применения комбинации аклидиния/формотерола у пациентов с нарушением функции почек или печени отсутствуют. Поскольку у пациентов с нарушением функции почек или печени не требуется коррекции дозы препаратов аклидиния или формотерола, при применении комбинации аклидиния/формотерола корректировать дозу также не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Дуаклир Дженуэйр показан в качестве поддерживающей бронходилатирующей терапии с целью облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к аклидиния бромиду, формотеролу или лактозе.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Инфаркт миокарда, перенесенный в течение предшествующих 6 месяцев, нестабильная стенокардия, впервые выявленная аритмия в течение предшествующих 3 месяцев, госпитализация в течение предшествующих 12 месяцев по поводу сердечной недостаточности III и IV функциональных классов по классификации NYHA или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, интервал QTc (по методу Базетта) > 470 мс, сопутствующая терапия лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc, судорожные расстройства, тиреотоксикоз, феохромоцитома, симптоматическая гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, закрытоугольная глаукома, гипокалиемия.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении препарата Дуаклир Дженуэйр у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях на животных отмечена фетотоксичность только в дозах, значительно превышающих максимальную дозу аклидиния у человека, и нежелательные эффекты в исследованиях репродуктивной токсичности только при очень высокой системной экспозиции формотерола.

Во время беременности препарат Дуаклир Дженуэйр следует применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза превосходит потенциальные риски.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли аклидиний (и/или его метаболиты) или формотерол с грудным молоком. Поскольку доклинические исследования показали, что небольшие количества аклидиния (и/или его метаболиты) и формотерола проникают в молоко, в период грудного вскармливания препарат Дуаклир Дженуэйр следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза для женщины превосходит потенциальный риск для младенца.

Фертильность

Доклинические исследования выявили небольшое снижение фертильности только при применении в дозах, значительно превышающих максимальные дозы аклидиния и формотерола у человека. Считается маловероятным, что применение препарата Дуаклир Дженуэйр в рекомендуемой дозе будет влиять на фертильность у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для ингаляционного применения.

Рекомендуемая доза – одна ингаляция препарата Дуаклир Дженуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза 2 раза в сутки.

В случае пропуска приема дозы пропущенную дозу необходимо принять как можно скорее, а следующую дозу принять в обычное время. Не следует принимать двойную дозу с целью компенсации пропущенной.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Препарат Дуаклир Дженуэйр не предназначен для применения у детей и подростков младше 18 лет при ХОБЛ.

Способ применения

Пациенты должны быть обучены принципам правильного применения препарата.

Инструкция для правильного применения препарата Дуаклир Дженуэйр

Перед первым применением вскройте запечатанный пакет по линии стрелок, извлеките ингалятор Дженуэйр и ознакомьтесь с его составными частями. Пакет и пакетик-саше с десикантом подлежат утилизации.



Перед применением ингалятора Дженуэйр внимательно прочитайте инструкцию.

Как использовать Дуаклир Дженуэйр

Общие сведения

Для использования ингалятора Дженуэйр после снятия колпачка Вам необходимо сделать 2 шага:

Шаг 1: Нажать и **ОТПУСТИТЬ** оранжевую кнопку и полностью выдохнуть, но не в ингалятор.

Шаг 2: Плотно обхватить губами мундштук и **СИЛЬНО** и **ГЛУБОКО** вдохнуть через ингалятор.

После ингаляции не забудьте надеть защитный колпачок.

Начало применения

- Когда Вы собираетесь принять дозу лекарственного препарата, снимите защитный колпачок, **слегка сжав стрелки** на каждой стороне и потянув колпачок наружу (см. рисунок 1).

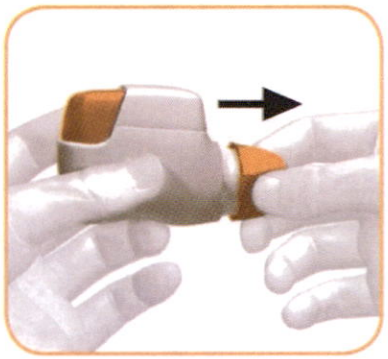


РИСУНОК 1

- Убедитесь в том, что мундштук ничто не блокирует.
- Держите ингалятор Дженуэйр **горизонтально** мундштуком по направлению к Вам, с оранжевой кнопкой, обращенной **прямо вверх** (см. рисунок 2).

Держите ингалятор оранжевой кнопкой, обращенной прямо вверх. НЕ НАКЛОНЯЙТЕ ЕГО.

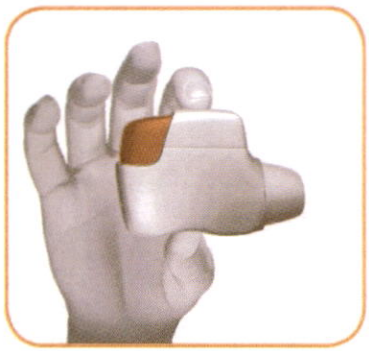


РИСУНОК 2

ШАГ 1: **НАЖМИТЕ** оранжевую кнопку на всю глубину и затем **ОТПУСТИТЕ** ее (см. рисунки 3 и 4).

НЕ УДЕРЖИВАЙТЕ ОРАНЖЕВУЮ КНОПКУ НАЖАТОЙ.

НАЖМИТЕ оранжевую кнопку на всю глубину

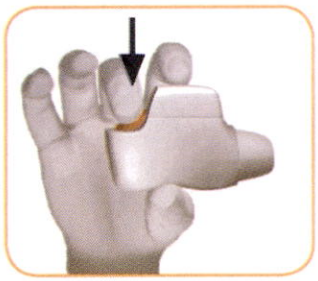


РИСУНОК 3

ОТПУСТИТЕ оранжевую кнопку

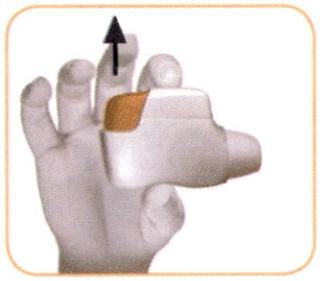


РИСУНОК 4

Остановитесь и проверьте: убедитесь, что доза готова для ингаляции

- Убедитесь, что окно цветового контроля стало **зеленым** (см. рисунок 5).
- Зеленый цвет окна контроля подтверждает, что лекарственный препарат готов для ингаляции.

Готов к применению

ЗЕЛЕНЫЙ



РИСУНОК 5

ЕСЛИ ОКНО ЦВЕТОВОГО КОНТРОЛЯ ОСТАЕТСЯ КРАСНЫМ, НАЖМИТЕ И ОТПУСТИТЕ ОРАНЖЕВУЮ КНОПКУ ЕЩЕ РАЗ (СМ. ШАГ 1).

- Перед тем, как поднести ингалятор ко рту, полностью выдохните. Не выдыхайте в ингалятор.

ШАГ 2:

- Плотно обхватите губами мундштук ингалятора Дженуэйр и **СИЛЬНО** и **ГЛУБОКО** вдохните через мундштук (см. рисунок 6).
  - Такой сильный, глубокий вдох доставляет лекарственный препарат через ингалятор в легкие.

ВНИМАНИЕ! НЕ УДЕРЖИВАЙТЕ ОРАНЖЕВУЮ КНОПКУ НАЖАТОЙ ВО ВРЕМЯ ИНГАЛЯЦИИ.



РИСУНОК 6

- Во время вдоха Вы услышите **«ЩЕЛЧОК»,** указывающий на правильное применение ингалятора Дженуэйр.
- Для того, чтобы принять всю дозу, продолжайте вдыхать даже после того, как услышали **«ЩЕЛЧОК»** ингалятора.
- Выньте ингалятор Дженуэйр изо рта и задержите дыхание так долго, чтобы было комфортно, затем медленно выдохните через нос.

Примечание. Некоторые пациенты, в зависимости от индивидуальных особенностей, могут ощущать легкий сладковатый или горьковатый вкус при ингаляции препарата. Не принимайте дополнительную дозу, если Вы не почувствовали никакого вкуса после ингаляции.

Остановитесь и проверьте: убедитесь, что Вы правильно провели ингаляцию

- Убедитесь, что окно контроля стало **красным** (см. рисунок 7). Это подтверждает то, что Вы правильно провели ингаляцию полной дозы.

Ингаляция проведена правильно



РИСУНОК 7

ЕСЛИ ОКНО ЦВЕТОВОГО КОНТРОЛЯ ОСТАЕТСЯ ЗЕЛЕНЫМ, НЕОБХОДИМО ВНОВЬ СИЛЬНО И ГЛУБОКО ВДОХНУТЬ ЧЕРЕЗ МУНДШТУК (СМ. ШАГ 2).

- Если окно контроля все еще не изменяет цвет на **красный**, то возможно, Вы забыли отпустить оранжевую кнопку перед ингаляцией или могли неправильно вдохнуть. Если это так, попробуйте вновь.

Убедитесь, что Вы <u>ОТПУСТИЛИ</u> оранжевую кнопку, и сделайте <u>СИЛЬНЫЙ</u> глубокий вдох через мундштук.

Примечание. Если после нескольких попыток Вам так и не удалось правильно провести ингаляцию, обратитесь к лечащему врачу.

- Как только окно контроля стало красным, наденьте защитный колпачок на мундштук (см. рисунок 8).

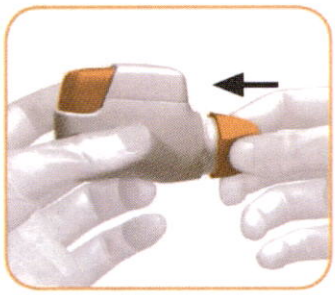


РИСУНОК 8

Когда Вам необходим новый ингалятор Дженуэйр?

- Ингалятор Дженуэйр оборудован **индикатором доз**, показывающим, сколько примерно доз осталось в ингаляторе. Индикатор доз медленно опускается, отражая **интервалы по 10** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (см. рисунок А). Каждый ингалятор Дженуэйр содержит по меньшей мере 60 доз препарата.

Когда на индикаторе доз появится **лента с красными полосками** (см. рисунок А), это означает, что препарат заканчивается и необходимо приобрести новый ингалятор Дженуэйр.

Индикатор доз снижается с интервалами по 10: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



РИСУНОК А

Примечание. Если Ваш ингалятор Дженуэйр окажется поврежден или потерян колпачок, необходимо заменить ингалятор. Ингалятор Дженуэйр чистить НЕ НУЖНО. Однако, в случае необходимости, это надо делать с помощью сухой ткани или бумажной салфетки снаружи мундштука.

НИКОГДА не используйте воду для чистки ингалятора Дженуэйр, поскольку это может повредить лекарственный препарат.

Как узнать, что Ваш ингалятор Дженуэйр пуст?

- Когда в середине индикатора доз появится цифра 0 (ноль), необходимо продолжить применение всех остающихся в ингаляторе Дженуэйр доз.
- Когда для ингаляции будет подготовлена последняя доза, оранжевая кнопка не вернется полностью в свое верхнее положение, а останется заблокирована в среднем положении (см. рисунок В).



РИСУНОК В

Даже когда оранжевая кнопка заблокирована, Вы, тем не менее, сможете принять последнюю дозу. После этого ингалятор Дженуэйр не может быть использован вновь, и Вам необходимо будет начать использовать новый ингалятор Дженуэйр.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Представленные ниже сведения по безопасности основаны на опыте применения препарата Дуаклир Дженуэйр (в рекомендуемой терапевтической дозе до 12 месяцев) и его отдельных компонентов.

Обзор профиля безопасности

Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Дуаклир Дженуэйр, схожи с наблюдавшимися при применении его отдельных компонентов. Поскольку препарат Дуаклир Дженуэйр содержит аклидиний и формотерол, то на фоне его применения можно ожидать нежелательные реакции, описанные для этих компонентов.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями при применении препарата Дуаклир Дженуэйр являлись назофарингит (7,9%) и головная боль (6,8%).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Частота нежелательных реакций основана на оценке общих коэффициентов возникновения реакций, наблюдаемых при применении препарата Дуаклир Дженуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза в рамках объединенного анализа рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы длительностью не менее 6 месяцев.

Частота нежелательных реакций представлена с использованием следующих обозначений: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); редко (≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000) и неуточненной частоты (невозможно оценить по доступным данным).

Класс системы органов	**Термин предпочтительного употребления**	**Частота**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит[3] Инфекция мочевыводящих путей[1] Синусит[2] Абсцесс зуба[1]	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность[4]	Редко
	Ангионевротический отек[4] Анафилактическая реакция[4]	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия[3]	Нечасто
	Гипергликемия[3]	Нечасто
Нарушения психики	Бессонница[2] Тревожность[2]	Часто
	Возбуждение[3]	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль[3] Головокружение[3] Тремор[2]	Часто
	Нарушение вкуса[3]	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения[2]	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия[2] Удлинение интервала QTc на ЭКГ[2] Ощущение сердцебиения[3]	Нечасто
	Стенокардия[4]	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель[3]	Часто
	Дисфония[2] Раздражение глотки[3]	Нечасто
	Бронхоспазм, в том числе парадоксальный[4]	Редко

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея[3] Тошнота[3] Сухость во рту[2]	Часто
	Стоматит[3]	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь[3] Кожный зуд[3]	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия[2] Мышечные спазмы[2]	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочи[3]	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Периферический отек[3]	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности креатинфосфокиназы в крови[1]	Часто
	Повышение артериального давления[3]	Нечасто

[1] Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Дуаклир Дженуэйр, но не указанные в инструкциях на его отдельные компоненты.

[2] Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Дуаклир Дженуэйр, и указанные в инструкции хотя бы одного из его отдельных компонентов.

[3] Нежелательные реакции, указанные в инструкции хотя бы одного из отдельных компонентов, но при применении препарата Дуаклир Дженуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза наблюдавшиеся с более низкой или сопоставимой частотой, чем при применении плацебо.

[4] Нежелательные реакции, указанные в инструкции хотя бы одного из отдельных компонентов, но не наблюдавшиеся при применении препарата Дуаклир Дженуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза; категория частоты развития указана в соответствии с разделом «Побочное действие» инструкции на отдельные компоненты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Опыт лечения передозировки препарата Дуаклир Дженуэйр ограничен. Высокие дозы препарата Дуаклир Дженуэйр могут приводить к усилению симптомов и проявлений антихолинергического и/или β_2-адренергического действия; наиболее частыми из которых являются: нечеткость зрения, сухость во рту, тошнота, мышечный спазм, тремор, головная боль, ощущение сердцебиения и артериальная гипертензия.

В случае передозировки следует прекратить применение препарата Дуаклир Дженуэйр. Показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Лекарственные средства для лечения ХОБЛ

Совместное применение препарата Дуаклир Дженуэйр с другими антихолинергическими средствами и/или агонистами β_2-адренергических рецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется.

Хотя формальных исследований лекарственных взаимодействий препарата Дуаклир Дженуэйр *in vivo* не проводилось, он применялся одновременно с другими лекарственными средствами для терапии ХОБЛ, включая агонисты β_2-адренергических рецепторов короткого действия, метилксантины, а также пероральные и ингаляционные глюкокортикостероиды, без клинических признаков лекарственного взаимодействия.

Метаболические взаимодействия

В исследованиях *in vitro* было установлено, что не ожидается взаимодействия аклидиния в терапевтической дозе или его метаболитов с субстратами Р-гликопротеина (P-gp) и лекарственными средствами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома Р450 (CYP450), и эстеразами. В терапевтически значимых концентрациях формотерол не ингибирует изоферменты CYP450 (см. раздел «Фармакокинетика»).

Препараты, вызывающие гипокалиемию

Сопутствующее применение производных метилксантина, стероидов или калийнесберегающих диуретиков, может усиливать возможный гипокалиемический эффект агонистов β_2-адренорецепторов, поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении с этими препаратами (см. раздел «Особые указания»).

Блокаторы β-адренергических рецепторов

Блокаторы β-адренергических рецепторов могут ослаблять или нивелировать эффект агонистов β_2-адренергических рецепторов. При необходимости применения блокаторов β-адренергических рецепторов (в том числе в виде глазных капель) предпочтительнее назначение кардиоселективных блокаторов β-адренергических рецепторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

Другие фармакодинамические взаимодействия

Следует с осторожностью применять препарат Дуаклир Дженуэйр у пациентов, получающих лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc, такие как ингибиторы

моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, антигистаминные средства или макролиды, поскольку они могут потенцировать влияние формотерола на сердечно-сосудистую систему. Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc, повышают риск развития желудочковой аритмии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма

Препарат Дуаклир Дженуэйр не должен применяться при бронхиальной астме; клинические исследования препарата Дуаклир Дженуэйр при бронхиальной астме не проводились.

Парадоксальный бронхоспазм

В клинических исследованиях не отмечены случаи парадоксального бронхоспазма на фоне применения препарата Дуаклир Дженуэйр в рекомендуемой дозе. Однако парадоксальный бронхоспазм наблюдали при проведении другой ингаляционной терапии. В случае его возникновения следует прекратить применение лекарственного препарата и рассмотреть возможность альтернативной терапии.

Препарат не предназначен для купирования острых приступов

Препарат Дуаклир Дженуэйр не показан для лечения острых приступов бронхоспазма.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Препарат Дуаклир Дженуэйр следует применять с осторожностью у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение предшествующих 6 месяцев, у пациентов с нестабильной стенокардией, впервые выявленной аритмией в течение предшествующих 3 месяцев, с интервалом QTc (рассчитанного по методу Базетта) > 470 мс или госпитализировавшихся в течение предшествующих 12 месяцев по поводу сердечной недостаточности III и IV функциональных классов по классификации NYHA, поскольку эти пациенты не включались в клинические исследования.

У отдельных пациентов агонисты β_2-адренорецепторов могут вызывать повышение частоты пульса и артериального давления, изменения на ЭКГ в виде уплощения зубца Т, депрессии сегмента ST и удлинения интервала QTc. В случае развития данных эффектов может потребоваться досрочное прекращение терапии. Агонисты β_2-адренорецепторов длительного действия следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QTc в настоящее время или в анамнезе, либо получающих лекарственные

препараты, влияющие на длительность интервала QTc (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).

Системные эффекты

Препарат Дуаклир Дженуэйр следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, судорожными расстройствами, тиреотоксикозом и феохромоцитомой.

При применении высоких доз агонистов β_2-адренорецепторов возможно развитие метаболических эффектов в виде гипергликемии и гипокалиемии. В клинических исследованиях III фазы частота значимого повышения концентрации глюкозы в крови на фоне применения препарата Дуаклир Дженуэйр была низкой (0,1%) и схожей с группой плацебо. Гипокалиемия обычно транзиторная и не требует дополнительной терапии. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и сопутствующей терапией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). Гипокалиемия может увеличить риск развития аритмии.

Вследствие антихолинергической активности препарат Дуаклир Дженуэйр следует применять с осторожностью при симптоматической гиперплазии предстательной железы, задержке мочи или закрытоугольной глаукоме (несмотря на то, что непосредственный контакт препарата с глазами очень маловероятен). Сухость во рту, отмечавшаяся на фоне антихолинергической терапии, при сохранении в течение длительного времени может привести к кариесу зубов.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Дуаклир Дженуэйр не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортом и механизмами. Развитие нечеткости зрения или головокружения может оказать влияние на способность к управлению транспортными средствами или работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для ингаляций дозированный, 340 мкг + 11,8 мкг/доза.

По 60 доз порошка для ингаляций в ингалятор.

По 1 ингалятору в пакет из ламинированной алюминиевой фольги, содержащий пакетик-саше с десикантом. По 1 пакету с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

После первого вскрытия пакета – 60 дней.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD, Великобритания

AstraZeneca UK Limited, United Kingdom

2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА), УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Индустриас Фармасеутикас Альмиралль С.А., Испания

Ктра. Насьональ II, км 593

08740 Сант Андреу де ла Барка, Барселона, Испания

Industrias Farmaceuticas Almirall SA

Ctra. Nacional II, km 593

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona, Spain

Дополнительная информация предоставляется по требованию:

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 2015

Старший менеджер по регистрации препаратов



подпись

Снегирёва П.Б.

ФИО