

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Онбрез® Бризхалер®

Капсулы с порошком для ингаляций 150 мкг и 300 мкг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №2

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика	Фармакодинамика
Индакатерол является селективным агонистом бета ₂ -адренорецепторов длительного действия (в течение 24 часов) при однократном приеме. Фармакологическое действие агонистов бета ₂ -адренорецепторов, включая индакатерол, связано со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы, фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение содержания циклического АМФ приводит к	Индакатерол является селективным агонистом бета ₂ -адренорецепторов длительного действия (в течение 24 часов) при однократном приеме. Фармакологическое действие агонистов бета ₂ -адренорецепторов, включая индакатерол, связано со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы, фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение содержания циклического АМФ приводит к

Старая редакция	Новая редакция
расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Индакатерол является практически полным агонистом бета₂-адренорецепторов; стимулирующее действие препарата на бета₂-адренорецепторы в 24 раза сильнее, чем на бета₁-адренорецепторы, и в 20 раз сильнее, чем бета₃-адренорецепторы. После ингаляции препарат оказывает быстрое и продолжительное бронходилатирующее действие. Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (повышение объема форсированного выдоха за 1-ю сек, ОФВ₁) на протяжении 24 ч. Препарат характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 минут после ингаляции), сопоставимым с эффектом сальбутамола, короткодействующего агониста бета₂-адренорецепторов. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2-4 часа после ингаляции. У пациентов, получавших индакатерол в течение 1 года, не отмечалось развития тахифилаксии к бронходилатирующему действию препарата. При применении индакатерола не было выявлено зависимости бронходилатирующего действия от времени ингаляции препарата в течение суток (утром или вечером). Индакатерол снижает динамическую и статическую гиперинфляцию (повышение объемов легких в конце спонтанного	расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Индакатерол является практически полным агонистом бета₂-адренорецепторов; стимулирующее действие препарата на бета₂-адренорецепторы в 24 раза сильнее, чем на бета₁-адренорецепторы, и в 20 раз сильнее, чем бета₃-адренорецепторы. После ингаляции препарат оказывает быстрое и продолжительное бронходилатирующее действие. Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (повышение объема форсированного выдоха за 1-ю сек, ОФВ₁) на протяжении 24 ч. Препарат характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 минут после ингаляции), сопоставимым с эффектом сальбутамола, короткодействующего агониста бета₂-адренорецепторов. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2-4 часа после ингаляции. У пациентов, получавших индакатерол в течение 1 года, не отмечалось развития тахифилаксии к бронходилатирующему действию препарата. При применении индакатерола не было выявлено зависимости бронходилатирующего действия от времени ингаляции препарата в течение суток (утром или вечером). Индакатерол снижает динамическую и статическую гиперинфляцию (повышение объемов легких в конце спонтанного

Старая редакция	Новая редакция
выдоха) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При применении препарата отмечается статистически значимое повышение емкости вдоха и $ОФВ_1$, уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок. Также наблюдается достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения), уменьшение потребности в ингаляционных агонистах бета₂-адренорецепторов короткого действия и улучшение качества жизни больных (оценка с помощью сертифицированного опросника госпиталя Святого Георгия).	выдоха) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При применении препарата отмечается статистически значимое повышение емкости вдоха и $ОФВ_1$, уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок. Также наблюдается достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения), уменьшение потребности в ингаляционных агонистах бета₂-адренорецепторов короткого действия и улучшение качества жизни больных (оценка с помощью сертифицированного опросника госпиталя Святого Георгия).
Фармакокинетика	Фармакокинетика
<i>Абсорбция</i>	<i>Абсорбция</i>
После однократной или повторных ингаляций среднее время достижения максимальной концентрации (C_{max}) индакатерола в сыворотке крови составляет около 15 мин. Системная экспозиция индакатерола возрастает при повышении дозы (в диапазоне от 150 мкг до 600 мкг) и имеет дозозависимый характер. После однократной ингаляции абсолютная биодоступность индакатерола - около 43%. Системная экспозиция является результатом всасывания препарата в легких и в кишечнике. Концентрация индакатерола в сыворотке крови повышается при повторном применении препарата. Равновесная концентрация достигается	После однократной или повторных ингаляций среднее время достижения максимальной концентрации (C_{max}) индакатерола в сыворотке крови составляет около 15 мин. Системная экспозиция индакатерола возрастает при повышении дозы (в диапазоне от 150 мкг до 600 мкг) и имеет дозозависимый характер. После однократной ингаляции абсолютная биодоступность индакатерола - около 43%. Системная экспозиция является результатом всасывания препарата в легких и в кишечнике. Концентрация индакатерола в сыворотке крови повышается при повторном применении препарата. Равновесная концентрация достигается

Старая редакция	Новая редакция
через 12–14 дней применения препарата. При ингаляции препарата 1 раз в сутки (в дозах от 150 мкг до 600 мкг) в течение 14 дней коэффициент кумуляции индакатерола, оцененный по экспозиции препарата на 1-й и 14 дни (площадь под кривой «концентрация-время» в течение 24 часов, AUC_{0-24}) составляет от 2.9 до 3.5.	через 12–15 дней применения препарата. При ингаляции препарата 1 раз в сутки (в дозах от 75 мкг до 600 мкг) в течение 14 дней коэффициент кумуляции индакатерола, оцененный по экспозиции препарата на 1-й и 14 (или 15) дни (площадь под кривой «концентрация-время» в течение 24 часов, AUC_{0-24}) составляет от 2.9 до 3.8.
<i>Распределение</i> После внутривенного введения объем распределения (V_z/F) индакатерола составлял 2,557 л, что указывает на значительное распределение препарата. Связь с белками сыворотки и плазмы крови человека составляет 94.1-95.3% и 95.1-96.2%, соответственно.	<i>Распределение</i> После внутривенного введения объем распределения (V_d) индакатерола составлял 2,361-2,557 л, что указывает на значительное распределение препарата. Связь с белками сыворотки и плазмы крови человека составляет 94.1-95.3% и 95.1-96.2%, соответственно.
<i>Метаболизм</i> При пероральном приеме меченного радиоактивным изотопом индакатерола неизмененный индакатерол является основным компонентом сыворотки и составляет приблизительно 1/3 от общей AUC_{0-24}, связанной с препаратом. Из метаболитов препарата в сыворотке крови в наибольшей степени определяется гидрокислированное производное индакатерола. Далее преобладают гидрокислированный индакатерол и фенольный О-глюкуронид индакатерола. Позднее выявляются диастереомеры гидрокислированного производного, N-глюкуронид индакатерола и С- и N-дезалкилированные продукты.	<i>Метаболизм</i> При пероральном приеме меченного радиоактивным изотопом индакатерола неизмененный индакатерол является основным компонентом сыворотки и составляет приблизительно 1/3 от общей AUC_{0-24}, связанной с препаратом. Из метаболитов препарата в сыворотке крови в наибольшей степени определяется гидрокислированное производное индакатерола. Далее преобладают гидрокислированный индакатерол и фенольный О-глюкуронид индакатерола. Позднее выявляются диастереомеры гидрокислированного производного, N-глюкуронид индакатерола и С- и N-дезалкилированные продукты.

Старая редакция	Новая редакция
UGT1A1 является единственным изоферментом, метаболизирующим индакатерол до фенольного О-глюкуронида. Гидроксилирование индакатерола в основном происходит с помощью изофермента CYP3A4. Также установлено, что индакатерол является субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина (P-gp), однако обладает низким аффинитетом. <i>Элиминация</i> Количество неизмененного индакатерола, экскретируемого с мочой, составляет менее 2% от дозы. Почечный клиренс индакатерола составлял в среднем 0.46-1.20 л/ч. Учитывая, что сывороточный клиренс индакатерола составляет 23.3 л/ч, очевидно, что выведение препарата через почки незначительное (приблизительно 2 -5% системного клиренса). При пероральном приеме индакатерол выводился в основном через кишечник (90% от дозы): в неизмененном виде (54% от дозы) и в виде гидроксилированных метаболитов (23% от дозы). Концентрация индакатерола в сыворотке крови снижается ступенчато со средним конечным периодом полувыведения в диапазоне от 45.5 до 126 ч. Эффективный период полувыведения, рассчитанный на основании кумуляции индакатерола после повторного применения, варьировал от 40	УДФ-глюкуронозил трансфераза (UGT1A1) является единственным изоферментом, метаболизирующим индакатерол до фенольного О-глюкуронида. Гидроксилирование индакатерола в основном происходит с помощью изофермента CYP3A4. Также установлено, что индакатерол является субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина (P-gp), однако обладает низким аффинитетом. <i>Элиминация</i> Количество неизмененного индакатерола, экскретируемого с мочой, составляет менее 2% от дозы. Почечный клиренс индакатерола составлял в среднем 0.46-1.20 л/ч. Учитывая, что сывороточный клиренс индакатерола составляет 18.8-23.3 л/ч, очевидно, что выведение препарата через почки незначительное (приблизительно 2 - 5% системного клиренса). При пероральном приеме индакатерол выводился в основном через кишечник (90% от дозы): в неизмененном виде (54% от дозы) и в виде гидроксилированных метаболитов (23% от дозы). Концентрация индакатерола в сыворотке крови снижается ступенчато со средним конечным периодом полувыведения в диапазоне от 45.5 до 126 ч. Период полувыведения, рассчитанный на основании кумуляции индакатерола после повторного применения, варьировал от 40

Старая редакция	Новая редакция
до 52 ч, что согласовалось с установленным временем достижения равновесного состояния (12-14 дней).	до 56 ч, что согласовалось с установленным временем достижения равновесного состояния (12- 15 дней).
Фармакокинетика у особых групп пациентов	Фармакокинетика у особых групп пациентов
Возраст, пол и масса тела не оказывают влияния на фармакокинетику индакатерола у пациентов с ХОБЛ. Влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры индакатерола маловероятно. Опыт применения препарата у лиц негроидной расы ограничен.	Возраст, пол и масса тела не оказывают влияния на фармакокинетику индакатерола у пациентов с ХОБЛ. Влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры индакатерола маловероятно. Опыт применения препарата у лиц негроидной расы ограничен.
<i>Больные с нарушениями функции печени</i>	<i>Больные с нарушениями функции печени</i>
Фармакокинетика индакатерола (AUC, C _{max} , степень связывания с белками) существенно не изменялась у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.	Фармакокинетика индакатерола (AUC, C _{max} , степень связывания с белками) существенно не изменялась у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.
<i>Больные с нарушениями функции почек</i>	<i>Больные с нарушениями функции почек</i>
Поскольку индакатерол выводится почками в незначительной степени, фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалась.	Поскольку индакатерол выводится почками в незначительной степени, фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалась.
Противопоказания	Противопоказания
• Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность и период грудного вскармливания.	• Повышенная чувствительность к индакатеролу или любому из компонентов препарата. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность и период грудного вскармливания.

Старая редакция	Новая редакция
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ С осторожностью у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми нарушениями (с ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, аритмиями, артериальной гипертензией), с судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, а также у больных, имеющих в анамнезе неадекватный ответ на действие агонистов бета₂-адренорецепторов.	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ С осторожностью у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми нарушениями (с ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, аритмиями, артериальной гипертензией), с судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала Q-T, у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, удлиняющие интервал Q-T (антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые препараты, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т. ч. астемизол, терфенадин, эбастин), препараты для общей анестезии из группы барбитуратов, а также у больных, имеющих в анамнезе неадекватный ответ на действие агонистов бета₂-адренорецепторов.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Безопасность применения индакатерола при беременности не установлена. При применении индакатерола у животных (в дозах эквивалентных терапевтическим дозам у людей) не было выявленного какой-	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Безопасность применения индакатерола при беременности не установлена. Препарат при беременности противопоказан. При применении индакатерола у

Старая редакция	Новая редакция
либо репродуктивной токсичности. В связи с этим индакатерол может применяться во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Как и другие агонисты бета₂-адренорецепторов, индакатерол может замедлять процесс родов вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки). Неизвестно, проникает ли индакатерол в грудное молоко у людей. Поскольку при применении у животных индакатерол выделялся с грудным молоком, нельзя исключить неблагоприятное воздействие препарата на ребенка при грудном вскармливании у людей. При необходимости применения препарата вскармливание ребенка грудным молоком следует прекратить.	животных (в дозах эквивалентных терапевтическим дозам у людей) не было выявленного какой-либо репродуктивной токсичности. Ииндакатерол может применяться во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Как и другие агонисты бета₂-адренорецепторов, индакатерол может замедлять процесс родов вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки). Неизвестно, проникает ли индакатерол в грудное молоко у людей. Поскольку при применении у животных индакатерол выделялся с грудным молоком, нельзя исключить неблагоприятное воздействие препарата на ребенка при грудном вскармливании у людей. При необходимости применения препарата вскармливание ребенка грудным молоком следует прекратить.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ При применении препарата в терапевтических дозах наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления (НЯ): назофарингит, кашель, инфекции верхних дыхательных путей и мышечные спазмы. Большинство вышеуказанных НЯ были легкой или средней степени выраженности, частота	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ При применении препарата в терапевтических дозах наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления (НЯ): назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, головная боль и мышечные спазмы. Большинство вышеуказанных НЯ были легкой или средней степени выраженности,

Старая редакция	Новая редакция
развития данных НЯ уменьшалась по мере дальнейшего применения. Ниже приведены НЯ, отмечавшиеся при применении препарата в дозах 150 и 300 мкг 1 раз в сутки у пациентов с ХОБЛ. Нежелательные реакции распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения. <i>Инфекции и инвазии:</i> часто - назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит. <i>Со стороны дыхательной системы:</i> часто - кашель, боль в горле, ринорея. <i>Со стороны костно-мышечной системы:</i> часто – мышечный спазм, миалгии, боль в костях. <i>Со стороны нервной системы:</i> нечасто – головокружение, парестезии. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> часто – ишемическая болезнь сердца, нечасто - фибрилляция предсердий. <i>Со стороны пищеварительной системы:</i> часто – сухость во рту. <i>Нарушения метаболизма:</i> часто – гипергликемия/впервые выявленный сахарный диабет.	частота развития данных НЯ уменьшалась по мере дальнейшего применения. Ниже приведены НЯ, отмечавшиеся при применении препарата в дозах 150 и 300 мкг 1 раз в сутки у пациентов с ХОБЛ. Нежелательные реакции распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения. <i>Инфекции и инвазии:</i> очень часто – назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, часто – синусит. <i>Со стороны иммунной системы:</i> нечасто – реакции гиперчувствительности. <i>Со стороны дыхательной системы:</i> часто – кашель, боль в горле, ощущение раздражения в глотке, ринорея, нечасто – парадоксальный бронхоспазм. <i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки:</i> часто – сыпь, зуд. <i>Со стороны костно-мышечной системы:</i> часто – мышечный спазм, боль в костях, нечасто – миалгии. <i>Со стороны нервной системы:</i> часто – головокружение, нечасто – парестезия. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> часто – ишемическая болезнь сердца, сердцебиение, нечасто – фибрилляция предсердий, тахикардия.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:</i> часто – периферические отеки, боль в области грудной клетки (некардиогенная), нечасто - дискомфорт в области грудной клетки. При применении препарата в дозе 600 мкг 1 раз в сутки, профиль безопасности существенно не отличался от такового при ингаляции терапевтических доз (150 и 300 мкг 1 раз в сутки). Дополнительными НЯ были анемия и тремор. Также более часто выявлялись мышечные спазмы и назофарингит. У пациентов с ХОБЛ при ингаляции в рекомендованных дозах препарат не оказывает клинически значимого системного бета₂-адреномиметического действия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем изменялась не более чем на 1 удар в минуту. Частота развития тахикардии (отмечалась в редких случаях), значимого удлинения интервала QTc (>450 мс для мужчин и >470 мс для женщин) и гипокалиемии была сходной с таковой при приеме плацебо. Изменения концентрации глюкозы в плазме крови были сходными с	<i>Со стороны пищеварительной системы:</i> часто – сухость во рту. <i>Нарушения метаболизма:</i> часто – гипергликемия/впервые выявленный сахарный диабет. <i>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:</i> часто – периферические отеки, боль в области грудной клетки (некардиогенная). При применении препарата в максимальной (нерекомендуемой) дозе 600 мкг 1 раз в сутки, профиль безопасности существенно не отличался от такового при ингаляции терапевтических доз (150 и 300 мкг 1 раз в сутки). Дополнительными НЯ был тремор. Также более часто выявлялись назофарингит, мышечные спазмы, головная боль и периферические отеки. У пациентов с ХОБЛ при ингаляции в рекомендованных дозах препарат не оказывает клинически значимого системного бета₂-адреномиметического действия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем изменялась не более чем на 1 удар в минуту. Частота развития тахикардии (отмечалась в редких случаях), значимого удлинения интервала QTc (>450 мс для мужчин и >470 мс для женщин) и гипокалиемии была сходной с таковой при приеме плацебо. Изменения концентрации глюкозы в плазме крови были сходными с

Старая редакция	Новая редакция
такowymi в группе плацебо. В клинических исследованиях в течение 15 секунд после ингаляции препарата у пациентов (в 17-20% случаев) отмечалось развитие спорадического кашля длительностью около 5 секунд. Возникновение кашля после ингаляции препарата незначительно беспокоило пациентов и не требовало прекращения лечения препаратом (поскольку кашель является симптомом ХОБЛ, и только в 6.6% случаев больные связывали кашель с применением препарата). Не отмечалось связи между кашлем, наблюдавшимся сразу после ингаляции препарата, и развитием бронхоспазма, обострением ХОБЛ, ухудшением течения ХОБЛ и снижением эффективности препарата.	такowymi в группе плацебо. В клинических исследованиях в течение 15 секунд после ингаляции препарата у пациентов (в 17-20% случаев) отмечалось развитие спорадического кашля длительностью около 5 секунд. Возникновение кашля после ингаляции препарата незначительно беспокоило пациентов и не требовало прекращения лечения препаратом (поскольку кашель является симптомом ХОБЛ, и только в 8,2% случаев больные связывали кашель с применением препарата). Не отмечалось связи между кашлем, наблюдавшимся сразу после ингаляции препарата, и развитием бронхоспазма, обострением ХОБЛ, ухудшением течения ХОБЛ и снижением эффективности препарата.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
<i>β₂-агонисты длительного действия</i>	<i>β₂-агонисты длительного действия</i>
Препарат не должен одновременно применяться с другими агонистами β₂-адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят β₂-агонисты длительного действия.	Препарат не должен одновременно применяться с другими агонистами β₂-адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят β₂-агонисты длительного действия.
<i>Препараты, удлиняющие интервал QT</i>	<i>Препараты, удлиняющие интервал QT</i>
Как и при применении других агонистов бета₂-адренорецепторов, на фоне терапии препаратом возможно удлинение интервала QT. Поскольку данное влияние индакатерола на длину интервала QT может	Как и при применении других агонистов бета₂-адренорецепторов, на фоне терапии препаратом возможно удлинение интервала QT. Поскольку данное влияние индакатерола на длину интервала QT может

Старая редакция	Новая редакция
потенцироваться другими лекарственными средствами, препарат Онбрез® Бризхалер® следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, удлиняющие интервал QT. Удлинение интервала QT повышает риск развития желудочковой аритмии.	потенцироваться другими лекарственными средствами, препарат Онбрез® Бризхалер® следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, удлиняющие интервал QT. Удлинение интервала QT повышает риск развития желудочковой аритмии.
<i>Симпатомиметические препараты</i> Одновременное применение индакатерола с симпатомиметиками (как отдельно, так и в составе комбинированной терапии) может повышать риск развития нежелательных явлений. Препарат не должен одновременно применяться с другими агонистами бета₂-адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят агонисты бета₂-адренорецепторов длительного действия.	<i>Симпатомиметические препараты</i> Одновременное применение индакатерола с симпатомиметиками (как отдельно, так и в составе комбинированной терапии) может повышать риск развития нежелательных явлений. Препарат не должен одновременно применяться с другими агонистами бета₂-адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят агонисты бета₂-адренорецепторов длительного действия.
<i>Гипокалиемия</i> Одновременное применение с производными метилксантина, глюкокортикостероидами или диуретиками, выводящими калий, может усиливать возможную гипокалиемию, вызываемую агонистами бета₂-адренорецепторов.	<i>Гипокалиемия</i> Одновременное применение с производными метилксантина, глюкокортикостероидами или диуретиками, выводящими калий, может усиливать возможную гипокалиемию, вызываемую агонистами бета₂-адренорецепторов.
<i>Блокаторы бета₂-адренорецепторов</i> Поскольку блокаторы бета₂-адренорецепторов могут ослаблять эффект или препятствовать действию агонистов бета₂-адренорецепторов, препарат Онбрез®	<i>Блокаторы бета₂-адренорецепторов</i> Поскольку блокаторы бета₂-адренорецепторов могут ослаблять эффект или препятствовать действию агонистов бета₂-адренорецепторов, препарат Онбрез®

Старая редакция	Новая редакция
Бризхалер® не следует применять одновременно с блокаторами бета₂-адренорецепторов (включая глазные капли). При необходимости применения обоих классов препаратов, предпочтительно использовать кардиоселективные блокаторы бета₂-адренорецепторов, однако, применять их необходимо с осторожностью.	Бризхалер® не следует применять одновременно с блокаторами бета₂-адренорецепторов (включая глазные капли). При необходимости применения обоих классов препаратов, предпочтительно использовать кардиоселективные блокаторы бета₂-адренорецепторов, однако, применять их необходимо с осторожностью.
<i>Взаимодействие на уровне изофермента CYP3A4 и мембранного переносчика P-гликопротеина</i>	<i>Взаимодействие на уровне изофермента CYP3A4 и мембранного переносчика P-гликопротеина</i>
Было изучено взаимодействие индакатерола со специфическими ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, таким как кетоконазол, эритромицин и верапамил.	Было изучено взаимодействие индакатерола со специфическими ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, таким как кетоконазол, эритромицин, верапамил и ритонавир.
Одновременное применение индакатерола с верапамилом привело к 1.4 – 2-кратному повышению AUC и 1.5-кратному повышению C_{max}. При применении индакатерола с эритромицином отмечалось повышение AUC в 1.4 – 1.6 раз и C_{max} в 1.2 раза. Комбинированная терапия индакатеролом и кетоконазолом вызвала 2-кратное и 1.4-кратное повышение AUC и C_{max}, соответственно. Данное повышение экспозиции вследствие лекарственного взаимодействия не приводило к изменению профиля безопасности.	Одновременное применение индакатерола с верапамилом привело к 1.4-2 – кратному повышению AUC и 1.5-кратному повышению C_{max}. При применении индакатерола с эритромицином отмечалось повышение AUC в 1.4 – 1.6 раз и C_{max} в 1.2 раза. Комбинированная терапия индакатеролом и кетоконазолом вызвала 2-кратное и 1.4-кратное повышение AUC и C_{max}, соответственно. Данное повышение экспозиции вследствие лекарственного взаимодействия не приводило к изменению профиля безопасности.
При применении индакатерола с другими препаратами лекарственных взаимодействий не наблюдалось. Исследования in vitro показали, что индакатерол имеет	При одновременном применении индакатерола с ритонавиром (ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина), отмечалось увеличение

Старая редакция	Новая редакция
незначительный потенциал для взаимодействия с препаратами на уровне метаболизма ферментами или на уровне мембранных переносчиков при системной экспозиции, достигаемой при назначении терапевтических доз.	AUC в 1.6-1.8 раз, однако $C_{\max}$ оставалось неизменным. При применении индакатерола с другими препаратами лекарственных взаимодействий не наблюдалось. Исследования in vitro показали, что индакатерол имеет незначительный потенциал для взаимодействия с препаратами на уровне метаболизма ферментами или на уровне мембранных переносчиков при системной экспозиции, достигаемой при назначении терапевтических доз.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Бронхиальная астма</i> В связи с отсутствием данных по продолжительному применению индакатерола у больных с бронхиальной астмой, препарат не следует использовать у данной категории больных. <i>Парадоксальный бронхоспазм</i> Как и любая другая ингаляционная терапия,	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Реакции гиперчувствительности</i> На фоне применения препарата Онбрез® Бризхалер® были зарегистрированы реакции гиперчувствительности немедленного типа. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции (в частности, затрудненное дыхание или глотание, отек языка, губ и лица, крапивница, кожная сыпь), препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. <i>Бронхиальная астма</i> В связи с отсутствием данных по продолжительному применению индакатерола у больных с бронхиальной астмой, препарат не следует использовать у данной категории больных. <i>Парадоксальный бронхоспазм</i> Как и любая другая ингаляционная терапия,

Старая редакция	Новая редакция
применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни пациента. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма лечение препаратом должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия.	применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни пациента. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма лечение препаратом должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия.
Ухудшение течения основного заболевания	Ухудшение течения основного заболевания
Препарат нельзя использовать для купирования острого бронхоспазма, т.е. не применять в качестве экстренной терапии. В случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения препаратом, необходимо повторно оценить состояние пациента и пересмотреть режим лечения заболевания.	Препарат нельзя использовать для купирования острого бронхоспазма, т.е. не применять в качестве экстренной терапии. В случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения препаратом, необходимо повторно оценить состояние пациента и пересмотреть режим лечения заболевания.
Влияние на сердечно-сосудистую систему	Влияние на сердечно-сосудистую систему
У некоторых пациентов препарат Онбрез® Бризхалер®, как и другие агонисты бета₂-адренорецепторов, может влиять на сердечно-сосудистую систему (увеличивать ЧСС, АД и т. д.). В случае возникновения нежелательных явлений может потребоваться прекращение терапии препаратом. Кроме того, при применении агонистов бета₂-адренорецепторов могут отмечаться следующие электрокардиографические изменения: уплощение зубца Т, удлинение интервала QT и депрессия сегмента ST (однако клиническая значимость этих изменений не установлена).	У некоторых пациентов препарат Онбрез® Бризхалер®, как и другие агонисты бета₂-адренорецепторов, может влиять на сердечно-сосудистую систему (увеличивать ЧСС, АД и т. д.). В случае возникновения нежелательных явлений может потребоваться прекращение терапии препаратом. Кроме того, при применении агонистов бета₂-адренорецепторов могут отмечаться следующие электрокардиографические изменения: уплощение зубца Т, удлинение интервала QT и депрессия сегмента ST (однако клиническая значимость этих изменений не установлена).

Старая редакция	Новая редакция
При применении препарата в клинических исследованиях (в рекомендуемых терапевтических дозах) значимого удлинения интервала QT по сравнению с плацебо не отмечалось.	При применении препарата в клинических исследованиях (в рекомендуемых терапевтических дозах) значимого удлинения интервала QT по сравнению с плацебо не отмечалось.
Гипокалиемия	Гипокалиемия
У некоторых пациентов при применении агонистов бета₂-адренорецепторов может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно бывает преходящим и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией, что, в свою очередь, может повышать вероятность развития аритмий.	У некоторых пациентов при применении агонистов бета₂-адренорецепторов может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно бывает преходящим и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией, что, в свою очередь, может повышать вероятность развития аритмий.
Гипергликемия	Гипергликемия
При ингаляции высоких доз агонистов бета₂-адренорецепторов возможно повышение уровня глюкозы в плазме крови. При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат (в рекомендованных дозах), отмечалось повышение частоты развития клинически значимой гипергликемия в среднем на 1-2% по сравнению плацебо. Эффективность и безопасность применения препарата у	При ингаляции высоких доз агонистов бета₂-адренорецепторов возможно повышение уровня глюкозы в плазме крови. При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат (в рекомендованных дозах), отмечалось повышение частоты развития клинически значимой гипергликемия в среднем на 1-2% по сравнению плацебо. Эффективность и безопасность применения препарата у

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с некомпенсированным сахарным диабетом не изучались. Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами Данных о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет.	пациентов с некомпенсированным сахарным диабетом не изучались. Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами Данных о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет.

Широкова О.В. 

Директор департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»

