

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП 000086- 23 06 14

СОГЛАСОВАНО

Онбрез® Бризхалер®

Капсулы с порошком для ингаляций 150 мкг и 300 мкг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №3

Дата внесения Изменения « _____ » 23 06 14 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 расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Индакатерол является практически полным агонистом бета ₂ -адренорецепторов; стимулирующее действие препарата на	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 расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Индакатерол является практически полным агонистом бета ₂ -адренорецепторов; стимулирующее действие препарата на

Старая редакция	Новая редакция
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 выдоха) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При применении препарата отмечается статистически значимое повышение емкости вдоха и ОФВ₁.	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 выдоха) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При применении препарата отмечается статистически значимое повышение емкости вдоха и ОФВ₁.

Старая редакция	Новая редакция
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).	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 пациентов (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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
14 (или 15) дни (площадь под кривой «концентрация-время» в течение 24 часов, AUC_{0-24}) составляет от 2.9 до 3.8.	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>	<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.	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>	<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 гидроксилированное производное индакатерола. Далее преобладают гидроксилированный индакатерол и фенольный О-глюкуронид индакатерола. Позднее выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и С- и N-дезалкилированные продукты.	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 гидроксилированное производное индакатерола. Далее преобладают фенольные О-глюкуронид индакатерола и гидроксилированного индакатерола. Позднее выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и С- и N-дезалкилированные продукты.
УДФ-глюкуронозил трансфераза (UGT1A1) является единственным изоферментом, метаболизирующим индакатерол до фенольного О-глюкуронида.	УДФ-глюкуронозил трансфераза (UGT1A1) является единственным изоферментом, метаболизирующим индакатерол до фенольного О-глюкуронида.
Гидроксилирование индакатерола в	Гидроксилирование индакатерола в

Старая редакция	Новая редакция
основном происходит с помощью изофермента CYP3A4. Также установлено, что индакатерол является субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина (Р-рр), однако обладает низким аффинитетом.	основном происходит с помощью изофермента CYP3A4. Также установлено, что индакатерол является субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина (Р-рр), однако обладает низким аффинитетом.
<i>Элиминация</i>	<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).	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).	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 до 56 ч, что согласовалось с установленным временем достижения равновесного состояния (12-15 дней).	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 до 56 ч, что согласовалось с установленным временем достижения равновесного состояния (12-15 дней).

Старая редакция	Новая редакция
<i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i> 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> 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> Поскольку индакатерол выводится почками в незначительной степени, фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалась.	<i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i> 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>Пациенты 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. <i>Пациенты с нарушениями функции почек</i> Поскольку индакатерол выводится почками в незначительной степени, фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалась.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к индакатеролу или любому из компонентов препарата. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность и период грудного вскармливания.	Противопоказания • Повышенная чувствительность к индакатеролу или любому из компонентов препарата. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность и период грудного вскармливания. • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная

Старая редакция	Новая редакция
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ <i>Только для ингаляционного применения!</i> Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства – Бризхалера, который входит в комплект. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска ингаляции, на следующий день препарат Онбрез® Бризхалер® применяют в обычное время. Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мкг (содержимое 1 капсулы 150 мкг) 1 раз в сутки (1 ингаляция в сутки). Доза препарата может быть увеличена только по рекомендации врача.	мальабсорбция (препарат содержит лактозу). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ <i>Только для ингаляционного применения!</i> Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства – Бризхалера, который входит в комплект. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Перед применением препарата пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании устройства для ингаляций. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска ингаляции, на следующий день препарат Онбрез® Бризхалер® применяют в обычное время. Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мкг (содержимое 1 капсулы 150 мкг) 1 раз в сутки (1 ингаляция в сутки). Доза препарата может быть увеличена только по рекомендации врача.

Старая редакция	Новая редакция
Ингаляции препарата в дозе 300 мкг (содержимое 1 капсулы 300 мкг) 1 раз в сутки может обеспечить дополнительный клинический эффект у некоторых пациентов, например у больных с тяжелой формой ХОБЛ. Максимальная доза – 300 мкг (содержимое 1 капсулы 300 мкг) 1 раз в сутки (1 ингаляция в сутки). Максимально допустимую дозу препарата превышать нельзя. <i>Режим дозирования у особых групп пациентов</i> Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени и почек. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени или почек не изучалось.	Ингаляции препарата в дозе 300 мкг (содержимое 1 капсулы 300 мкг) 1 раз в сутки может обеспечить дополнительный клинический эффект у некоторых пациентов, например у больных с тяжелой формой ХОБЛ. Максимальная доза – 300 мкг (содержимое 1 капсулы 300 мкг) 1 раз в сутки (1 ингаляция в сутки). Максимально допустимую дозу препарата превышать нельзя. <i>Режим дозирования у особых групп пациентов</i> Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, пациентов с нарушением функции печени и почек легкой и умеренной степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени или почек тяжелой степени не изучалось.
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. Бронхиальная астма	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. Бронхиальная астма

Старая редакция	Новая редакция
В связи с отсутствием данных по продолжительному применению индакатерола у больных с бронхиальной астмой, препарат не следует использовать у данной категории больных.	В связи с отсутствием данных по продолжительному применению индакатерола у пациентов с бронхиальной астмой, препарат не следует применять у данной категории пациентов. Применение агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия для терапии бронхиальной астмы может сопровождаться увеличением риска развития серьезных побочных эффектов (данные получены в результате многоцентрового клинического исследования применения сальметерола у пациентов с бронхиальной астмой).
<i>Парадоксальный бронхоспазм</i> Как и любая другая ингаляционная 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.	<i>Парадоксальный бронхоспазм</i> Как и любая другая ингаляционная 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.
<i>Ухудшение течения основного заболевания</i> 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.	<i>Ухудшение течения основного заболевания</i> Препарат нельзя применять 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.

Старая редакция	Новая редакция
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). При применении препарата в клинических исследованиях (в рекомендуемых терапевтических дозах) значимого удлинения интервала QT по сравнению с плацебо не отмечалось. 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	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). При применении препарата в клинических исследованиях (в рекомендуемых терапевтических дозах) значимого удлинения интервала QT по сравнению с плацебо не отмечалось. 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

Старая редакция	Новая редакция
очередь, может повышать вероятность развития аритмий. 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 гипергликемии в среднем на 1-2% по сравнению плацебо. Эффективность и безопасность применения препарата у 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.	очередь, может повышать вероятность развития аритмий. Гипергликемия При ингаляции высоких доз агонистов бета₂-адренорецепторов возможно повышение концентрации 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 гипергликемии в среднем на 1-2% по сравнению плацебо. Эффективность и безопасность применения препарата у 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.

Фадеев Д.А.

Генеральный Директор

ООО «Новартис Фарма»

