

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Онбрез Бризхалер, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Онбрез Бризхалер, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: индакатерол.

Онбрез Бризхалер, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

Каждая капсула содержит 150 мкг индакатерола (эквивалентно 194 мкг индакатерола малеата)

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 24,8 мг.

Онбрез Бризхалер, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

Каждая капсула содержит 300 мкг индакатерола (эквивалентно 389 мкг индакатерола малеата)

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 24,6 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с порошком для ингаляций.

Онбрез Бризхалер, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

Твердые желатиновые капсулы размером 3 с прозрачными бесцветными с желтоватым оттенком корпусом и крышечкой, с черной маркировкой «**IDL**» под черной полосой на крышечке и черной надписью «IDL 150» над черной полосой на корпусе капсулы.

Онбрез Бризхалер, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

Твердые желатиновые капсулы размером 3 с прозрачными бесцветными с желтоватым оттенком корпусом и крышечкой, с синей маркировкой «**IDL**» под синей полосой на крышечке и синей надписью «IDL 300» над синей полосой на корпусе капсулы.

Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Онбрез Бризхалер показан к применению у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в качестве поддерживающей бронхолитической терапии нарушения проходимости дыхательных путей.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная доза: ингаляция содержимого одной капсулы 150 мкг или 300 мкг с помощью ингалятора Онбрез Бризхалер один раз в сутки. Увеличивать дозу следует только по рекомендации врача.

Ингаляция содержимого одной капсулы 300 мкг с помощью ингалятора Онбрез Бризхалер один раз в сутки может обеспечить дополнительное улучшение клинических показателей в отношении одышки, особенно у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ.

Максимальная суточная доза: 300 мкг в сутки.

Прием препарата Онбрез Бризхалер следует проводить ежедневно в одно и то же время.

Возобновление приема препарата после перерыва

В случае пропуска дозы следующую дозу следует принимать в обычное время на следующий день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

С возрастом максимальная концентрация в плазме крови и системное действие препарата повышаются, однако коррекции дозы пациентам пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени коррекции дозы не требуется. Данных о применении препарата Онбрез Бризхалер для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.

Дети

Препарат Онбрез Бризхалер не предназначен для пациентов детского и подросткового возраста (от 0 до 18 лет).

Способ применения

Только для ингаляционного применения. Капсулы Онбрез Бризхалер нельзя глотать.
Прием препарата Онбрез Бризхалер рекомендуется проводить ежедневно в одно и то же время.

Капсулы следует извлекать из контурной ячейковой упаковки непосредственно перед применением.

Капсулы следует применять только с помощью ингалятора Онбрез Бризхалер (см. Приложение 1). Следует применять ингалятор Онбрез Бризхалер, который входит в комплект каждой новой упаковки.

Пациентов необходимо проинструктировать о правильном применении препарата. Пациентов, у которых не наблюдается улучшение дыхания, следует спросить, не глотают ли они капсулы вместо того, чтобы применять их для ингаляции.

Инструкции по применению лекарственного средства перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Лапп-лактазы, мальабсорбция глюкозы и галактозы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Бронхиальная астма

Онбрез Бризхалер является агонистом бета₂-адренорецепторов длительного действия, применение которого показано только при ХОБЛ и который не следует применять при бронхиальной астме в связи с отсутствием данных о результатах лечения бронхиальной астмы в долгосрочной перспективе.

Применение агонистов бета₂-адренорецепторов длительного действия для лечения бронхиальной астмы может повысить риск развития связанных с бронхиальной астмой серьезных нежелательных явлений, включая смерть вследствие бронхиальной астмы.

Гиперчувствительность

После применения препарата Онбрез Бризхалер были зарегистрированы реакции гиперчувствительности немедленного типа. При появлении признаков аллергической реакции (в частности, затруднения дыхания или глотания, отека языка, губ и лица,

крапивницы, кожной сыпи) следует немедленно прекратить применение препарата

Онбрез Бризхалер и назначить альтернативную терапию.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и другая ингаляционная терапия, применение препарата Онбрез Бризхалер может привести к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата Онбрез Бризхалер и назначить альтернативную терапию.

Ухудшение течения основного заболевания

Препарат Онбрез Бризхалер не предназначен для купирования острых приступов бронхоспазма, т.е. его нельзя применять в качестве экстренной терапии. В случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения препаратом Онбрез Бризхалер, необходимо повторно оценить состояние пациента и пересмотреть схему лечения ХОБЛ. Повышать суточную дозу препарата Онбрез Бризхалер выше максимальной дозы 300 мкг не рекомендуется.

Системное действие

Несмотря на отсутствие, как правило, клинически значимого действия на сердечно-сосудистую систему после применения препарата Онбрез Бризхалер в рекомендованных дозах, как и в случае других агонистов бета₂-адренорецепторов, индакатерол следует применять с осторожностью для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, аритмией, артериальной гипертензией), пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, а также для пациентов с неадекватной реакцией на действие агонистов бета₂-адренорецепторов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

У некоторых пациентов индакатерол, как и другие агонисты бета₂-адренорецепторов, может оказывать клинически значимое действие на сердечно-сосудистую систему, что проявляется увеличением частоты пульса, повышением артериального давления и/или другими симптомами. В случае появления таких эффектов может потребоваться прекращение лечения препаратом. Кроме того, при применении бета-адреномиметиков могут отмечаться такие электрокардиографические (ЭКГ) изменения, как уплощение зубца Т, удлинение интервала QT и депрессия сегмента ST, однако клиническая значимость этих изменений не установлена. Поэтому для пациентов с диагностированным удлинением интервала QT или подозрением на него, либо для тех,

кто принимает препараты, влияющие на длительность интервала QT, агонисты бета₂-адренорецепторов длительного действия (ДДБА) и препараты, содержащие ДДБА, такие как Онбрез Бризхалер, следует применять с осторожностью.

Гипокалиемия

У некоторых пациентов применение агонистов бета₂-адренорецепторов может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение содержания калия в сыворотке крови обычно бывает преходящим и не требует восполнения. У пациентов с тяжелой формой ХОБЛ, гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией (см. раздел 4.5), что может повысить вероятность развития аритмии.

Гипергликемия

При ингаляции высоких доз агонистов бета₂-адренорецепторов возможно повышение уровня глюкозы в плазме крови. При применении препарата Онбрез Бризхалер у пациентов с сахарным диабетом концентрацию глюкозы в плазме крови следует контролировать более внимательно.

В ходе клинических исследований при применении препарата Онбрез Бризхалер в рекомендованных дозах отмечалось повышение частоты появления клинически значимых изменений уровня глюкозы в крови в большинстве случаев на 1–2 % по сравнению с плацебо. Применение препарата Онбрез Бризхалер для пациентов с некомпенсированным сахарным диабетом не изучалось.

Информация о вспомогательных веществах

Капсулы содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, нельзя назначать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Симпатомиметические лекарственные препараты

Одновременное применение других симпатомиметических препаратов (как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии) может усилить нежелательные реакции препарата Онбрез Бризхалер.

Препарат Онбрез Бризхалер не следует применять вместе с другими агонистами бета₂-адренорецепторов длительного действия или с препаратами, в состав которых входят агонисты бета₂-адренорецепторов длительного действия.

Лечение гипокалиемии

Сопутствующее лечение гипогликемии производными метилксантина, стероидами или выводящими калий диуретиками может усилить возможное гипокалиемическое действие агонистов бета₂-адренорецепторов, поэтому требуется особая осторожность (см. раздел 4.4).

Блокаторы бета-адренорецепторов

При одновременном приеме блокаторы бета-адренорецепторов и агонисты бета₂-адренорецепторов могут ослаблять или препятствовать действию друг друга. Поэтому индакатерол не следует применять одновременно с блокаторами бета-адренорецепторов (включая глазные капли), за исключением случаев их вынужденного обоснованного применения. При необходимости следует отдать предпочтение кардиоселективным блокаторам бета-адренорецепторов, хотя применять их следует с осторожностью.

Взаимодействие на уровне метаболизма и переносчиков

Ингибирование основных факторов клиренса индакатерола, CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp), повышает системное действие индакатерола в два раза. Величина увеличения действия вследствие взаимодействия не вызывает каких-либо опасений в отношении безопасности, принимая во внимание безопасный опыт лечения препаратом Онбрез Бризхалер в ходе клинических исследований длительностью вплоть до одного года в дозах, в два раза превышающих максимально рекомендуемую терапевтическую дозу.

Одновременное применение индакатерола с другими лекарственными препаратами не приводило к их взаимодействию. Исследования *in vitro* показали, что индакатерол обладает незначительным потенциалом для взаимодействия с лекарственными препаратами на уровне метаболизма при системном действии, достигаемом в клинической практике.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении индакатерола у беременных женщин нет. В ходе исследований на животных (при клинически значимом воздействии) не было выявлено прямых или непрямых неблагоприятных эффектов с точки зрения репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Как и другие агонисты бета₂-адренорецепторов, индакатерол может замедлять процесс родов вследствие

релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. Онбрез Бризхалер следует применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Лактация

Неизвестно, проникают ли индакатерол/метаболиты в грудное молоко. Имеющиеся фармакокинетические/токсикологические данные исследований на животных показали, что индакатерол/метаболиты выделяются в молоко (см. раздел 5.3). Нельзя исключать риск для ребенка при грудном вскармливании. В соответствующих обстоятельствах необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении лечения препаратом Онбрез Бризхалер с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины

Фертильность

У крыс наблюдалось сокращение количества беременностей. Тем не менее маловероятно, что индакатерол повлияет на репродуктивную функцию или показатели фертильности у людей после ингаляции максимальной рекомендованной дозы (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Онбрез Бризхалер не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самыми распространенными нежелательными реакциями при применении препарата в рекомендованных дозах были назофарингит (14,3 %), инфекции верхних дыхательных путей (14,2 %), кашель (8,2 %), головная боль (3,7 %) мышечные спазмы (3,5 %). Подавляющее большинство таких реакций были легкой или средней степени выраженности, а частота их развития при продолжении лечения уменьшалась.

При применении в рекомендованных дозах профиль нежелательных реакций препарата Онбрез Бризхалер у пациентов с ХОБЛ продемонстрировал клинически незначимое системное действие со стимуляцией бета₂-адренорецепторов. Среднее изменение ЧСС было менее одного удара в минуту, а тахикардия развивалась в редких случаях и по частоте соответствовала значениям при приеме плацебо. В сравнении с плацебо

существенного удлинения интервала QT, скорректированного по формуле Фредерика (QT_{cF}) обнаружено не было. Частота возникновения значимых интервалов QT_{cF} (т.е. >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин) и сообщений о гипокалиемии была сходной с таковой при приеме плацебо. Среднее значение максимального изменения уровня глюкозы в крови для препарата Онбрез Бризхалер и плацебо было сходным.

Резюме нежелательных реакций

В программе клинических исследований препарата Онбрез Бризхалер фазы III участвовали пациенты с клиническим диагнозом ХОБЛ от средней до тяжелой степени тяжести. 4764 пациента получали лечение индакатеролом до одного года в дозах, до двух раз превышающих максимальную рекомендованную дозу. Из них 2611 получали по 150 мкг один раз в сутки, а 1157 — по 300 мкг один раз в сутки. Приблизительно у 41 % пациентов была тяжелая форма ХОБЛ. Средний возраст пациентов был равен 64 годам, при этом 48 % пациентов были старше 65 лет и большинство из них (80 %) принадлежали к европеоидной расе.

Нежелательные реакции в таблице 1 перечислены согласно системно-органной классификации медицинского словаря нормативно-правовой деятельности MedDRA и базой данных по безопасности ХОБЛ.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения их частоты.

Таблица 1. Нежелательные реакции для препарата Онбрез Бризхалер, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Нежелательные реакции	Категория частоты
Инфекции и инвазии	
Назофарингит	Часто
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
Синусит	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность ¹	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	
Сахарный диабет и гипергликемия	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Часто
Головокружение	Часто

Парестезия	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	
Ишемическая болезнь сердца	Нечасто
Сердцебиение	Нечасто
Фибрилляция предсердий	Нечасто
Тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Часто
Боль в ротоглотке, в том числе раздражение в горле	Часто
Ринорея	Часто
Парадоксальный бронхоспазм	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Зуд/сыпь	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Мышечные судороги	Часто
Миалгия	Нечасто
Костно-мышечная боль	Нечасто
Общие расстройства и реакции в месте введения	
Боль в груди	Часто
Периферический отек	Часто

Таблица 1. Нежелательные реакции для препарата Онбрез Бризхалер, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Нежелательные реакции	Категория частоты
Инфекции и инвазии	
Назофарингит	Очень часто
Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто
Синусит	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность ¹	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	
Сахарный диабет и гипергликемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Часто
Головокружение	Часто
Парестезия	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	
Ишемическая болезнь сердца	Часто
Сердцебиение	Часто
Фибрилляция предсердий	Нечасто
Тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	

Кашель	Часто
Боль в ротоглотке, в том числе раздражение в гортане	Часто
Ринорея	Часто
Парадоксальный бронхоспазм	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Зуд/сыпь	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Мышечные судороги	Часто
Костно-мышечная боль	Часто
Миалгия	Нечасто
Общие расстройства и реакции в месте введения	
Боль в груди	Часто
Периферический отек	Часто

¹Сообщения о гиперчувствительности получены в ходе пострегистрационного применения препарата Онбрез Бризхалер. Эти сообщения добровольно представила группа пациентов, размер которой не установлен, поэтому надежно оценить частоту или установить причинную связь с воздействием лекарственного средства не представляется возможным. В связи с этим расчет частоты был получен по данным клинических исследований.

В целом при приеме 600 мкг один раз в сутки профиль безопасности препарата Онбрез Бризхалер был сходным с получаемым при приеме препарата в рекомендованных дозах. Дополнительно зарегистрированной нежелательной реакцией был тремор (часто),

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе клинических исследований фазы III во время посещений пациентами лечащих врачей сообщалось, что в среднем у 17–20 % пациентов наблюдался эпизодически возникающий кашель, приступы которого происходили в пределах 15 секунд после ингаляции и обычно продолжались в течение 5 секунд (около 10 секунд для тех, кто курит в настоящее время). Чаще такой кашель наблюдался у пациентов женского пола, а не мужского, и у тех, кто курит в настоящее время, а не у бывших курильщиков. Этот возникающий после ингаляции кашель не становился причиной выхода пациентов из исследований при приеме препарата в рекомендованных дозах (кашель — симптом ХОБЛ, и лишь 8,2 % пациентов сообщали о кашле как о нежелательном явлении). Данных, подтверждающих то, что возникающий после ингаляции кашель связан с бронхоспазмом, обострением или ухудшением течения заболевания либо с потерей эффективности лечения, нет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, 4 этаж

Тел.: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

После однократного применения препарата у пациентов с ХОБЛ в дозе, в 10 раз превышающей максимально рекомендованную терапевтическую, отмечалось умеренное повышение частоты пульса, систолического давления и удлинение интервала QTc.

Передозировка индакатерола приводит к усилению эффектов, характерных для стимуляторов бета2-адренорецепторов, как тахикардия, тремор, учащение сердцебиения, головная боль, тошнота, рвота, сонливость, желудочковая аритмия, метаболический ацидоз, гипокалиемия и гипергликемия.

Лечение

Показана поддерживающая и симптоматическая терапия. В тяжелых случаях пациентов необходимо госпитализировать. Возможно применение кардиоселективных

бета-адреноблокаторов, но только под наблюдением врача и с чрезвычайной осторожностью, поскольку их применение может спровоцировать бронхоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: селективные бета₂-адреномиметики. Индакатерол.

Код АТХ: R03AC18.

Механизм действия

Фармакологическое действие агонистов бета₂-адренорецепторов отчасти обусловлено стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы — фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический монофосфат). Повышение содержания циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Исследования индакатерола *in vitro* показали, что препарат, будучи агонистом бета₂-адренорецепторов, обладает агонистической активностью в отношении бета₂-рецепторов, которая более чем в 24 раза выше активности в отношении бета₁-рецепторов и в 20 раз выше активности в отношении бета₃-рецепторов.

После ингаляции индакатерол оказывает местное бронходилатирующее действие на легкие. Индакатерол является частичным агонистом бета₂-адренорецепторов человека с наномолярной активностью. На изолированный бронх человека индакатерол оказал быстрое и продолжительное действие.

Несмотря на то, что бета₂-рецепторы являются преобладающими адренорецепторами в гладкой мускулатуре бронхов, а бета₁-рецепторы являются преобладающими рецепторами в сердце человека, бета₂-адренорецепторы также присутствуют и в сердце человека, где составляют от 10 до 50 % от общего числа адренорецепторов. Точная функция, выполняемая бета₂-адренорецепторами в сердце человека, неизвестна, однако их присутствие повышает вероятность того, что даже высокоселективные агонисты бета₂-адренорецепторов могут оказывать воздействие на сердце.

Фармакодинамические эффекты

В ряде клинических исследований фармакодинамики и эффективности препарат Онбрез Бризхалер, принимаемый один раз в сутки в дозах 150 мкг и 300 мкг, обеспечивал стойкое значимое улучшение функции легких (повышение объема форсированного выдоха за одну секунду, ОФВ₁) на протяжении 24 часов. Наблюдалось

быстрое начало действия (в течение 5 минут после ингаляции) с повышением ОФВ_1 относительно исходного уровня в 110–160 мл, сопоставимое с эффектом агониста бета2-адренорецепторов быстрого действия сальбутамола 200 мкг и статистически значительно быстрее по сравнению с салметеролом/флутиказоном 50/500 мкг. Среднее максимальное улучшение показателя ОФВ_1 относительно исходного уровня в равновесном состоянии было равно 250–330 мл.

Зависимости бронходилатирующего действия от времени введения дозы (утром или вечером) выявлено не было.

Было доказано, что по сравнению с плацебо препарат Онбрез Бризхалер снижает гиперинфляцию легких, что обеспечивает повышение емкости вдоха под нагрузкой и в состоянии покоя.

Влияние на электрофизиологические показатели сердца

В 2-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом и активном (моксифлоксацин) контролируемом исследовании с участием 404 здоровых добровольцев после многократного приема препарата в дозах 150, 300 и 600 мкг было продемонстрировано максимальное среднее (90 % доверительный интервал) удлинение интервала QT_cF (в мс), равное 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) и 3,34 (0,86; 5,82), соответственно. Доказательств взаимосвязи концентрации с изменением QT_c (дельта) в диапазоне оцениваемых доз не обнаружено.

Как было продемонстрировано в ходе 26-недельного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы III с участием 605 пациентов с ХОБЛ, клинически значимых различий в развитии приступов аритмии не было. Контроль проводили на протяжении 24 часов на исходном уровне и до 3 раз в течение 26-недельного периода терапии для пациентов, получавших лечение препаратом Онбрез Бризхалер в рекомендованных дозах, и пациентов, принимавших плацебо или тиотропий.

Клиническая эффективность и безопасность

В программу клинических исследований входили одно 12-недельное, два шестимесячных (одно из которых было продлено до одного года с целью оценки безопасности и переносимости) и одно однолетнее рандомизированные контролируемые исследования пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ. В эти

исследования включили измерение функции легких, а также такие показатели состояния здоровья, как одышка, обострения и связанное с состоянием здоровья качество жизни.

Функция легких

Препарат Онбрез Бризхалер, принимаемый один раз в сутки в дозах 150 мкг и 300 мкг, продемонстрировал клинически значимое улучшение функции легких. На 12-недельной основной конечной точке (24-часовой минимальный ОФВ₁) препарат в дозе 150 мкг вызвал увеличение объема на 130–180 мл по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и на 60 мл по сравнению с сальметеролом в дозе 50 мкг два раза в сутки ($p < 0,001$). Препарат в дозе 300 мкг вызвал увеличение объема на 170–180 мл по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и на 100 мл по сравнению с формотеролом в дозе 12 мкг два раза в сутки ($p < 0,001$). Обе дозировки препарата привели к увеличению объема на 40–50 мл по сравнению с тиотропиумом в дозе 18 мкг один раз в сутки, действие которого исследовали в ходе открытого исследования (150 мкг, $p = 0,004$; 300 мкг, $p = 0,01$). 24-часовое бронходилатирующее действие препарата Онбрез Бризхалер поддерживалось, начиная с первой дозы на протяжении всего однолетнего периода лечения без признаков снижения эффективности (тахифилаксия).

Симптоматический положительный эффект

По сравнению с плацебо обе дозы показали статистически значимые улучшения в ослаблении симптомов одышки и общего состояния здоровья (по оценке согласно динамическому индексу одышки [TDI] и респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия [SGRQ] соответственно). Величина ответа на лечение была в целом выше, чем наблюдаемая у активных препаратов сравнения (таблица 2). Кроме того, пациентам, получавшим лечение препаратом Онбрез Бризхалер, существенно реже требовались средства экстренной терапии. По сравнению с плацебо, количество дней, когда средства экстренной терапии не требовались, было больше, а также значительно увеличилась процентная доля дней без проявления симптомов в дневное время.

Сводный анализ эффективности за период лечения продолжительностью 6 месяцев показал, что частота обострений ХОБЛ статистически была значительно ниже, по сравнению с частотой в группе плацебо. При сравнении методов лечения по отношению к плацебо был выведен коэффициент частоты, равный 0,68 (95 % ДИ [0,47; 0,98]; p -значение 0,036) и 0,74 (95 % ДИ [0,56; 0,96]; p -значение 0,026) для доз 150 и

300 мкг соответственно.

Для лиц африканского происхождения имеющийся опыт лечения ограничен.

Таблица 2 Ослабление симптомов при 6-месячной продолжительности лечения

Терапевтическая доза (мкг)	Индакатерол 150 один раз/сутки	Индакатерол 300 один раз/сутки	Тиотропиум 18 один раз/сутки	Салметерол 50 два раза/сутки	Формотерол 12 два раза/сутки	Плацебо
Процент пациентов, у которых удалось добиться MCID TDI [†] (минимальный уровень клинически значимого различия согласно TDI)	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Процент пациентов, у которых удалось добиться MCID SGRQ [†] (минимальный уровень	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c

клинически и значимого различия, согласно SGRQ)						
Сокращен ие количества впрыскива ний в день при применени и средства экстренной терапии по сравнению с исходным уровнем	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	н/о	0,3 ^a 0,4 ^b
Процент дней без применени я средства экстренной терапии	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	н/о	42 ^a 42 ^b

Дизайн исследования с применением ^a: индакатерола 150 мкг, сальметерола и плацебо; ^b: индакатерола 150 и 300 мкг, тиотропия и плацебо; ^c: индакатерола 300 мкг, формотерола и плацебо.

† MCID = минимальное клинически значимое различие (изменение TDI ≥ 1 баллу, изменение SGRQ ≥ 4 баллам).

н/о = не оценивалось в шесть месяцев.

5.2 Фармакокинетические свойства

Индакатерол представляет собой хиральную молекулу с R-конфигурацией.

Фармакокинетические данные были получены в ходе нескольких клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ.

Абсорбция

После однократной ингаляции или повторных ингаляциях среднее время достижения максимальной концентрации индакатерола в сыворотке крови составляет примерно 15 минут. Системное действие индакатерола возрастает при повышении дозы (в диапазоне от 150 до 600 мкг) и имеет дозозависимый характер. После однократной ингаляции абсолютная биодоступность индакатерола в среднем составляет около 43–45 %. Системное действие обусловлено одновременным всасыванием препарата в легких и желудочно-кишечном тракте. Около 75 % системного воздействия являлось результатом всасывания с легких и около 25 % — всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Концентрация в сыворотке крови повышается при повторном введении препарата один раз в сутки. Равновесное состояние достигается в течение 12–14 дней. При ингаляции индакатерола один раз в сутки (в дозах от 150 до 600 мкг) средний коэффициент кумуляции индакатерола, т.е. AUC при 24-часовом интервале дозирования, на день 14, в сравнении с днем 1, находился в диапазоне от 2,9 до 3,5.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения индакатерола во время конечной фазы выведения составил 2557 литров, что свидетельствует о его значительном распределении. Связывание препарата *in vitro* с белками сыворотки и плазмы крови человека составляет 94,1–95,3 и 95,1–96,2 % соответственно.

Биотрансформация

При пероральном приеме меченного радиоактивным изотопом индакатерола в ходе исследования ADME (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) у людей индакатерол в неизменном виде был основным компонентом сыворотки крови и составлял около трети от суммарного показателя AUC, связанного с препаратом, за 24 часа. Из метаболитов в сыворотке крови в наибольшей степени было выражено

гидроксированное производное препарата. Также выраженными метаболитами были фенольные О-глюкурониды индакатерола и гидроксированный индакатерол. Позднее выявляются диастереомеры гидроксированного производного, N-глюкуронид индакатерола и продукты C- и N-деалкилирования.

Исследования *in vitro* показали, что UGT1A1 является единственной изоформой глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ), которая метаболизирует индакатерол до фенольного О-глюкуронида. Окислительные метаболиты выявлены при инкубации с рекомбинантными изоферментами CYP1A1, CYP2D6 и CYP3A4. CYP3A4 считается доминирующим изоферментом, участвующим в процессе гидроксирования индакатерола. Также исследования *in vitro* показали, что индакатерол является низкоафинным субстратом для эффлюксного переносчика P-gp.

Элиминация

В клинических исследованиях со сбором мочи количество индакатерола, выводимого в неизменной форме с мочой, в целом составило менее 2 % от дозы. Почечный клиренс индакатерола в среднем составлял 0,46–1,20 л/ч. Учитывая, что сывороточный клиренс индакатерола составляет 23,3 л/ч, очевидно, что при выведении системно доступного индакатерола почечный клиренс является незначительным (приблизительно 2–5 % от общего клиренса).

В исследовании ADME у людей, в ходе которого индакатерол принимали перорально, выведение препарата с калом преобладало над выведением с мочой. Индакатерол выводился с калом преимущественно в виде неизмененного исходного вещества (54 % от дозы) и в меньшей степени в виде гидроксированных метаболитов индакатерола (23 % от дозы). Баланс массы завершался выделением ≥ 90 % дозы с экскрементами.

Концентрация индакатерола в сыворотке крови снижалась в несколько этапов со средним значением конечного периода полувыведения в диапазоне от 45,5 до 126 часов. Эффективный период полувыведения, рассчитанный на основании показателя кумуляции индакатерола после повторного применения, варьировался в диапазоне от 40 до 52 часов, что согласуется с установленным временем достижения равновесного состояния около 12–14 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетический анализ групп пациентов показал отсутствие клинически значимого влияния возраста (взрослые до 88 лет), пола, веса (32–168 кг) или расы на фармакокинетические свойства индакатерола. Различий между этническими подгруппами в рамках данной группы пациентов не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени значительных изменений в показателях C_{max} или AUC для индакатерола не наблюдалось, как не было и различий в показателе связывания белков между группой пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени и контрольной группой, в которую входили здоровые лица. Исследования пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводились.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку лишь небольшая часть индакатерола выводится почками по сравнению с общим показателем выведения для организма, исследования пациентов с нарушениями функции почек не проводились.

Дети

Безопасность и эффективность у пациентов данной возрастной категории не установлена.

5.3 Данные доклинической безопасности

У собак влияние на сердечно-сосудистую систему, обусловленное агонистическими свойствами индакатерола по отношению к бета₂-адренорецепторам, выражалось в виде тахикардии, аритмии и поражения миокарда. У грызунов наблюдалось легкое раздражение носовой полости и гортани. Все эти данные были получены при экспозиции с дозами, существенно превышающими те, которые планируется применять для людей.

Несмотря на то, что индакатерол не оказывал влияния на общую репродуктивную функцию в исследовании фертильности у крыс, в ходе исследования в период внутриутробного развития и после него при воздействии дозами в 14 раз выше тех, которые применяются для людей, получающих лечение препаратом Онбрез Бризхалер, наблюдалось сокращение количества беременного потомства первого поколения (F₁). Индакатерол не проявил эмбриотоксичность или тератогенность в отношении крыс или кроликов.

Исследования генотоксичности не выявили какой-либо мутагенной или кластогенной активности. Канцерогенность оценивалась в ходе двухлетнего исследования на крысах и шестимесячного исследования на трансгенных мышах. Увеличение частоты

возникновения доброкачественных лейомиом и очаговой гиперплазии гладкой мускулатуры яичников у крыс соответствовало аналогичным результатам исследований других агонистов бета₂-адренорецепторов. У мышей доказательство наличия канцерогенности обнаружено не было. Системное воздействие (AUC) на крыс и мышей в этих исследованиях при дозах препарата, не приводящих к развитию наблюдаемых нежелательных реакций, было как минимум в 7 и 49 раз выше, соответственно, чем на людей, получавших лечение препаратом Онбрез Бризхалер в дозе 300 мкг один раз в сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат

Оболочка капсулы:

Желатин

Онбрез Бризхалер, 150 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Черная краска: шеллак (E 904), железа оксид черный (E 172), бутанол, вода очищенная, пропиленгликоль (E 1520), этанол безводный, 2-пропанол, раствор аммиака концентрированный.

Онбрез Бризхалер, 300 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Синяя краска: шеллак (E 904), FD&C синий #1/бриллиантовый голубой FCF алюминиевый лак (E 133), железа оксид черный (E 172), бутанол, вода очищенная, пропиленгликоль (E 1520), этанол безводный, 2-пропанол, промышленный метилированный спирт 74 ОР, титана диоксид (E 171).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминий/поливинилхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурных упаковки и пластиковое устройство для ингаляций вместе с листком-вкладышем на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Ингалятор необходимо утилизировать через 30 дней применения.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

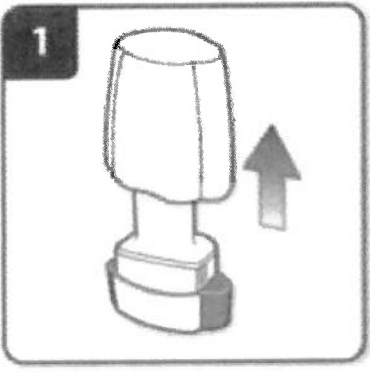
Дата первой регистрации:

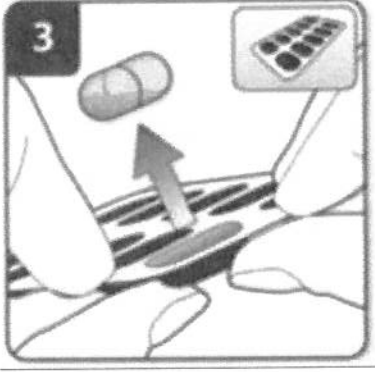
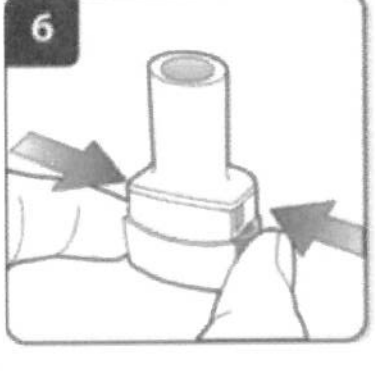
10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

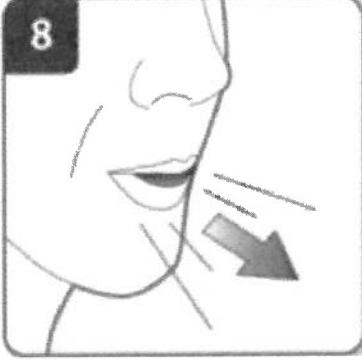
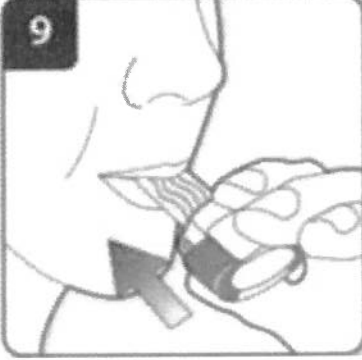
Общая характеристика лекарственного препарата Онбрез Бризхалер доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.

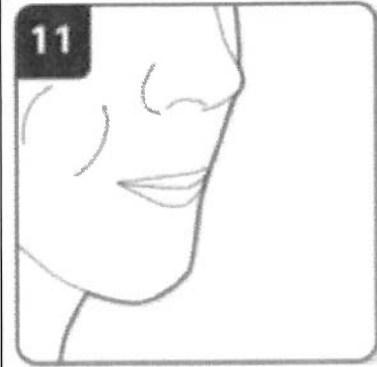
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

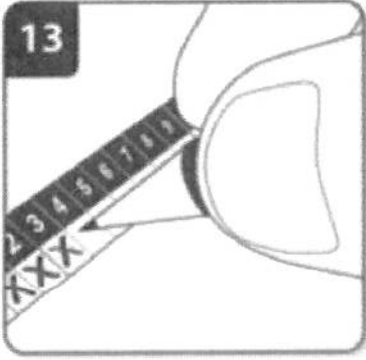
Инструкции по обращению с препаратом и его применению

	Снимите крышку.
	Откройте ингалятор: Возьмите ингалятор за основание и, отклонив мундштук в направлении стрелки, откройте ингалятор.

	Подготовка капсулы: Непосредственно перед применением, сухими руками достаньте одну капсулу из блистера.
	Поместите капсулу: Поместите капсулу в специально предназначенное место в ингаляторе. Никогда не помещайте капсулу непосредственно в мундштук.
	Закройте ингалятор: Закройте ингалятор до щелчка.
	Проколите капсулу: • Держите ингалятор в вертикальном положении так, чтобы мундштук был направлен вверх. • Проколите капсулу путем одновременного сильного нажатия на обе боковые кнопки. Это следует делать только один раз. • В момент прокола капсулы вы услышите щелчок.

	Полностью отпустите боковые кнопки.
	Сделайте выдох: Прежде чем поместить мундштук в рот, сделайте полный выдох. Нельзя дуть в мундштук.
	Вдохните лекарственное средство: Для того, чтобы лекарственное средство попало глубоко в Ваши дыхательные пути, необходимо: • Держать ингалятор, как это показано на рисунке. Боковые кнопки должны быть расположены перед Вами слева и справа. Не нажимайте на боковые кнопки. • Поместить мундштук в рот и плотно сжать губы вокруг него. • Сделать быстрый, но равномерный вдох так глубоко, как только Вы можете.

	Обратите внимание: Во время вдоха через ингалятор капсула вращается, и Вы можете слышать дребезжание. Вы почувствуете сладкий привкус, как только лекарство начнет проникать в Ваши легкие. Если Вы не слышите дребезжания: капсулу может заклинить в камере. Если это произойдет: • Откройте ингалятор и осторожно освободите капсулу, постукивая по основанию ингалятора. Не нажимайте на боковые кнопки. Снова вдохните лекарство, повторив пункты 8 и 9.
	Задержите дыхание: После того как вы вдохнули лекарственное средство: • Задержите дыхание, как минимум на 5–10 секунд или на сколько сможете, не чувствуя неудобства, одновременно вынимая мундштук изо рта. • Затем сделайте выдох. • Откройте ингалятор и проверьте, остался ли в капсуле порошок. Если в капсуле остался порошок: • Закройте ингалятор. • Повторите действия в пунктах 8, 9, 10 и 11. Как правило, достаточно 1-2 ингаляций для полного освобождения капсулы.

	Дополнительная информация У некоторых людей вскоре после ингаляции препарата может начаться непродолжительный кашель. Если это произошло, не волнуйтесь. Если капсула пустая, вы получили достаточное количество препарата.
12 	По окончании приема лекарственного средства выполните следующие действия: • Снова откройте мундштук и извлеките пустую капсулу, наклонив камеру так, чтобы капсула выпала. Пустую капсулу выбросьте. • Закройте ингалятор и установите на место колпачок. Не оставляйте капсулы в ингаляторе Онбрез Бризхалер.
13 	Делайте отметки в ежедневном календаре контроля применения лекарственного средства: Ежедневный календарь учета ингаляций нанесен на упаковку. Заполнение календаря позволит Вам не забыть о необходимости проведения следующей ингаляции препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2026 № 5671
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ТИП ЛІГЕН, НӨМІР ЛІГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО

ПЕЧАТЬЮ

(на 26 листах)

ПАРАК / ЛИСТОВ

КҮНІ / ДАТА 15.08.25