

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ОНБРЕЗ БРИЗХАЙЛЕР (ONBREZ® BREEZHALER®)

Склад:

діюча речовина: indacaterol maleate;

1 капсула містить індакатеролумалеату еквівалентно 150 мкг або 300 мкг індакатеролу, що відповідає 120 мкг або 240 мкг цільової дози, яка вивільняється;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, желатин.

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій, тверді капсули.

Фармакотерапевтична група. Адренергічні препарати для інгаляційного застосування. Селективні агоністи бета₂-адренорецепторів.

Код АТС R03A C18.

Клінічні характеристики.

Показання.

Підтримуюча бронходилатаційна терапія обструкції дихальних шляхів у дорослих пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легенів (ХОЗЛ).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини, лактози або іншої допоміжної речовини.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують дорослим.

Рекомендована доза – інгаляція вмісту однієї капсули Онбрез Бризхайлер 150 мкг за допомогою інгалятора Онбрез Бризхайлер 1 раз на добу. Дозу можна збільшувати тільки за рекомендацією лікаря

Інгаляція вмісту однієї капсули Онбрез Бризхайлер 300 мкг 1 раз на добу за допомогою інгалятора Онбрез Бризхайлер продемонструвала додаткову клінічну перевагу в послабленні (усуненні) задишки у пацієнтів із тяжкою формою ХОЗЛ. Максимальна доза – 300 мкг 1 раз на добу.

Онбрез Бризхайлер слід застосовувати в один і той самий час кожного дня.

При пропуску дози наступну дозу потрібно приймати в той же час наступного дня.

Пацієнти літнього віку

Максимальна плазмова концентрація та загальна системна експозиція зростають з віком, але корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

Порушення функції печінки або нирок

Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна.

Даних щодо застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня немає. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.



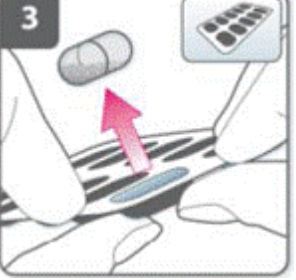


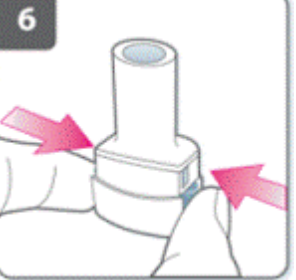
Спосіб застосування


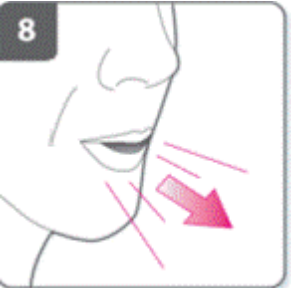
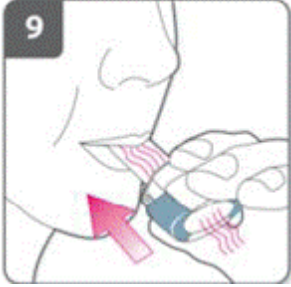
Онбрез Бризхайлер, капсули, слід застосовувати тільки перорально інгаляційно і лише за допомогою інгалятора Онбрез Бризхайлер.

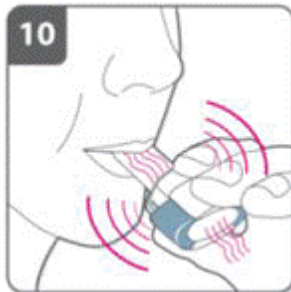
Капсули Онбрез Бризхайлер ковтати не можна.


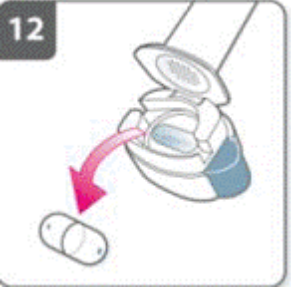

Інструкція щодо використання інгалятора.

При кожному призначенні препарату слід застосовувати новий інгалятор Онбрез Бризхайлер. Слід утилізувати інгалятор через 30 днів використання.

	<p>Зніміть ковпачок.</p>
	<p>Відкрийте інгалятор: Утримуйте основу інгалятора міцно та нахиліть мундштук. Це відкриває інгалятор.</p>
	<p>Підготовка капсули: Безпосередньо перед використанням сухими руками вийміть одну капсулу з блістера.</p>
	<p>Помістіть капсулу: Вставте капсулу у капсульний відсік.</p> <p>Ніколи не розміщуйте капсулу безпосередньо у мундштук.</p>
	<p>Закрийте інгалятор: Закривайте інгалятор до клацання.</p>
	<p>Проколiть капсулу: Тримайте інгалятор у вертикальному положенні так, щоб мундштук був спрямований догори. Проколiть капсулу шляхом одночасного сильного натискання на обидві бiчні кнопки.</p> <p>Робiть це тiльки один раз. У той момент, як капсула проколюється, Ви маєте почути клацання.</p>

 	<p>Повністю відпустіть бічні кнопки.</p> <p>Видихніть: Перш ніж помістити мундштук у рот, зробіть повний видих.</p> <p>Не дуйте у мундштук.</p>
	<p>Вдихніть лікарський засіб. Для того, щоб лікарський засіб потрапив глибоко до Ваших дихальних шляхів, необхідно:</p> <p>Тримати інгалятор як це показано на малюнку. Бічні кнопки мають бути розташовані перед Вами ліворуч та праворуч. Не стискати бічні кнопки. Помістити мундштук у рот та щільно стиснути його губами. Зробити швидкий, але рівномірний вдих так глибоко, як тільки Ви можете.</p>

	<p>Примітка: Під час вдиху через інгалятор капсула обертається в камері, і Ви можете чути дзижчання. Ви відчуєте солодкий аромат, як тільки ліки почнуть потрапляти до Ваших легень.</p> <p>Додаткова інформація Іноді дуже маленькі частки капсули можуть пройти через захисну сітку та потрапити до Вашого рота. Якщо це трапиться, Ви можете відчути ці частки на язичку. Це не шкідливо, якщо ці частки ковтають або вдихають. Ймовірність подрібнення капсули збільшуватиметься, якщо її випадково проколоти більше одного разу (пункт 6).</p> <p>Якщо Ви не чуєте дзижчання: Капсулу може заклинити у камері. Якщо це трапиться:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Відкрийте інгалятор і обережно вивільніть капсулу, постукуючи по основі інгалятора. Не натискайте на бокові кнопки. <input type="checkbox"/> Знову вдихніть ліки, повторивши пункти 8 та 9.
	<p>Затримка дихання: Після того, як Ви вдихнули ліки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Затримайте дихання, принаймні на 5-10 секунд або на скільки зможете, не відчуваючи незручності, одночасно виймаючи інгалятор з рота.

 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Потім зробить видих. <input type="checkbox"/> Відкрийте інгальатор та перевірте капсулу на залишки порошку. <p>Якщо в капсулі залишився порошок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Закрийте інгальатор. <input type="checkbox"/> Повторіть пункти 8, 9, 10 та 11. <p>Більшість людей може спорожнити капсулу одним або двома вдихами.</p> <p>Додаткова інформація Деякі люди можуть іноді нетривалий час кашляти відразу після вдихання лікарського засобу. Якщо таке трапилося з Вами, не хвилюйтеся. Якщо капсула порожня, Ви отримали достатню кількість лікарського засобу.</p> <p>Після завершення прийому Вашого лікарського засобу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Знову відкрийте мундштук та видаліть порожню капсулу, нахилиючи камеру, щоб капсула випала. Порожню капсулу викиньте у побутові відходи. <input type="checkbox"/> Закрийте інгальатор та вставте на місце ковпачок. <p>Не зберігайте капсули в інгальаторі «Onbrez Breezhaler».</p>
	<p>Робіть помітки в щоденному календарі контролю введення лікарського засобу: З внутрішнього боку упаковки є щоденний календар введення препарату. Поставте відмітку в квадратику, що відповідає сьогоднішньому дню, якщо це допоможе Вам нагадати, коли слід прийняти наступну дозу препарату.</p>

Побічні реакції.

Профіль безпеки

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні рекомендованих доз препарату були назофарингіт (14,3 %), інфекції верхніх дихальних шляхів (14,2 %), кашель (8,2 %), головний біль (3,7 %) і м'язові спазми (3,5%). В основному ступінь вираженості цих побічних реакцій був легким або помірним, частота зменшувалася при продовженні лікування.

У рекомендованих дозах профіль небажаних реакцій препарату Онбрез Бризхайлер у пацієнтів з ХОЗЛ показує клінічно незначні системні ефекти стимуляції бета-адренорецепторів. Зміни середньої частоти серцевих скорочень становили менше 1 удару на хвилину, тахікардія розвивалася рідко і з такою ж частотою, що і в групі прийому плацебо. Відповідне подовження інтервалу QTcF не було виявлено порівняно з групою прийому плацебо. Частота виникнення значущих інтервалів QTcF [тобто >450 мс (у чоловіків) і >470 мс (у жінок)] і гіпокаліємії були такими ж, як і в групі прийому плацебо. Середні значення максимальних змін вмісту глюкози в крові було аналогічним у групах прийому препарату Онбрез Бризхайлер і плацебо.

У програмі клінічних досліджень фази III препарату Онбрез Бризхайлер брали участь пацієнти з клінічним діагнозом ХОЗЛ помірного або важкого ступеня. 4764 пацієнта застосовували індакатерол впродовж одного року в дозах, що до двох разів перевищували максимальну рекомендовану дозу. З цих пацієнтів 2611 застосовували препарат в дозі 150 мкг один раз на добу і 1157 – 300 мкг один раз на добу. Приблизно 41 % пацієнтів мали ХОЗЛ важкого ступеня. Середній вік пацієнтів становив 64 роки, причому 48 % пацієнтів були віком понад 65 років. Більшість пацієнтів (80 %) належали до європейської раси.

Побічні реакції наведено за класами систем органів згідно з MedDRA впорядковано за частотою виникнення в порядку спадання (CIOMS III): дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна оцінити наявними даними).

Інфекції та інвазії: часто – назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість¹.

З боку обміну речовин і живлення: нечасто – цукровий діабет, гіперглікемія.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – парестезія.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, прискорене серцебиття, тахікардія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, біль у горлі та глотці, включаючи подразнення горла, ринорея; нечасто – парадоксальний бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – свербіж/висип.

З боку скелетно-м'язової і сполучної тканини: часто – м'язовий спазм; нечасто – міалгія, скелетно-м'язовий біль.

Ускладнення загального характеру і реакції у місці введення: часто – біль у грудній клітці, периферичні набряки.

¹Повідомлення про випадки підвищеної чутливості стосувалися досвіду застосування препарату Онбрез Бризхайлер в післяреєстраційний період. Ці повідомлення були отримані на добровільній основі від популяції невизначеного розміру, таким чином, не завжди можливо достовірно оцінити частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з експозицією лікарського засобу. Тому частота була розрахована, виходячи з досвіду застосування препарату під час проведення клінічних досліджень. При застосуванні дози 600 мкг один раз на добу профіль безпеки препарату Онбрез Бризхайлер в цілому був аналогічним такому при застосуванні рекомендованих доз. До додаткових побічних реакцій належить тремор (часто).

Окремі побічні реакції на препарат

Під час клінічних досліджень фази III спостерігалось, що в середньому у 17-20 % пацієнтів виникав спорадичний кашель, який починався протягом 15 секунд після інгаляції і зазвичай тривав 5 секунд (близько 10 секунд у курців). Кашель спостерігався частіше у жінок, ніж у чоловіків, та у курців. Цей кашель зазвичай переносився добре і не призводив до припинення участі пацієнта в дослідженнях при застосуванні рекомендованих доз (кашель є симптомом ХОЗЛ, і тільки 8,2 % пацієнтів повідомляли про кашель як побічну реакцію). Даних про те, що постінгаляційний кашель пов'язаний з бронхоспазмом, ускладненнями, збільшенням тяжкості захворювання або зниженням ефективності лікування немає.

Передозування.

У пацієнтів з ХОЗЛ одноразові дози, що перевищують максимальну рекомендовану терапевтичну дозу в 10 разів, були пов'язані з помірним підвищенням частоти пульсу, підвищенням систолічного тиску крові та інтервалу QTc.

Передозування індакатеролу може призвести до посилення ефектів, характерних для стимуляторів без адренорецепторів, тобто тахікардії, тремору, прискореного серцебиття, головного болю, нудоти, блювання, сонливості, шлуночкової аритмії, метаболічного ацидозу, гіпокаліємії та гіперглікемії.

При передозуванні індакатеролом показано підтримуюче і симптоматичне лікування. У тяжких випадках пацієнта необхідно госпіталізувати. Можливе застосування кардіоселективних бета-блокаторів, але тільки під наглядом лікарів з надзвичайною обережністю, оскільки їх застосування може спровокувати бронхоспазм.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо дії препарату Онбрез Бризхайлер під час вагітності відсутні. Дослідження на тваринах не свідчать про прямий або опосередкований негативний вплив на репродуктивну функцію. Як і інші агоністи бета₂-адренорецепторів, індакатерол може пригнічувати пологову діяльність через розслаблюючу дію на гладкі м'язи матки. Індакатерол під час вагітності слід застосовувати тільки у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Невідомо, чи потрапляє індакатерол/метаболіти у грудне молоко людини. Наявні фармакокінетичні /токсикологічні дані демонструють екскрецію індакатеролу/метаболітів у молоко тварин. Ризик для дитини на грудному вигодовуванні не можна виключити. Рішення щодо відмови від годування груддю або відміни терапії препаратом Онбрез Бризхайлер слід приймати з урахуванням користі грудного годування для дитини та переваг терапії для жінки.

Фертильність

У шурів спостерігалось зниження відсотка вагітностей. Однак вважається малоймовірним, що індакатерол буде впливати на репродуктивну функцію та фертильність після інгаляції максимально рекомендованої дози.

Діти.

Немає даних щодо відповідного застосування препарату Онбрез Бризхайлер дітям (до 18 років).

Особливості застосування.

Бронхіальна астма

Онбрез Бризхайлер не слід застосовувати при астмі через відсутність даних щодо наслідків довгострокового застосування Онбрез Бризхайлер при цьому захворюванні.

Гіперчутливість

Повідомлялося про реакції гіперчутливості негайного типу після застосування препарату Онбрез Бризхайлер. Якщо спостерігаються симптоми, що свідчать про алергічні реакції (зокрема утруднення дихання або ковтання, набряк язика, губ та обличчя, кропив'янка, шкірний висип), застосування препарату Онбрез Бризхайлер слід негайно припинити та розпочати альтернативну терапію.

Парадоксальний бронхоспазм

Як і при застосуванні іншої інгаляційної терапії, застосування Онбрез Бризхайлер може призвести до виникнення парадоксального бронхоспазму, що може бути небезпечним для життя. У такому випадку застосування Онбрез Бризхайлер слід негайно припинити і почати альтернативну терапію.

Збільшення тяжкості захворювання

Онбрез Бризхайлер не показаний на початку лікування гострих епізодів бронхоспазму, тобто як ургентна терапія. У разі збільшення тяжкості ХОЗЛ під час застосування препарату Онбрез Бризхайлер слід провести повторну оцінку стану здоров'я пацієнта і режиму лікування ХОЗЛ. Підвищувати добову дозу препарату Онбрез Бризхайлер більше максимальної дози 300 мкг не рекомендується.

Системні ефекти

Хоча після застосування препарату Онбрез Бризхайлер у рекомендованих дозах клінічно значущого ефекту на серцево-судинну систему зазвичай не спостерігається, як і у разі застосування інших агоністів бета₂-адренорецепторів, індакатерол необхідно обережно застосовувати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, особливо коронарною недостатністю, гострим інфарктом міокарда, серцевою аритмією і артеріальною гіпертензією, пацієнтам із судомними розладами або тиреотоксикозом, а також пацієнтам, які неадекватно реагують на дію агоністів бета₂-адренорецепторів.

Серцево-судинні ефекти

Як і інші агоністи бета₂-адренорецепторів, індакатерол може спричинювати клінічно значущий ефект на серцево-судинну систему у деяких пацієнтів, що проявляється підвищенням частоти пульсу, підвищенням артеріального тиску та/або іншими симптомами. В такому разі може виникнути необхідність у відміні препарату. Крім того, повідомлялося, що агоністи бета₂-адренорецепторів призводять до змін ЕКГ, таких як згладжування зубця Т і депресії сегмента ST. Клінічна значущість цих даних невідома. Клінічно значущі ефекти на подовження інтервалу QT не спостерігалися у клінічних дослідженнях препарату Онбрез Бризхайлер при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз.

Гіпокаліємія

У деяких пацієнтів агоністи бета₂-адренорецепторів можуть спричинити виникнення вираженої гіпокаліємії, що може призвести до розвитку небажаних ефектів з боку серцево-судинної системи. Зменшення вмісту калію в сироватці крові зазвичай тимчасове та не вимагає поповнення. У пацієнтів з ХОЗЛ тяжкого ступеня гіпокаліємія може бути посилена гіпоксією і супутнім лікуванням, що може підвищити схильність до серцевої аритмії.

Гіперглікемія

Інгаляція високих доз агоністів бета₂-адренергічних рецепторів може спричинити підвищення рівня глюкози у плазмі крові. Після початку лікування препаратом Онбрез Бризхайлер слід більш ретельно контролювати рівні глюкози у плазмі крові у пацієнтів з діабетом.

Протягом клінічних досліджень клінічно значущі зміни рівня глюкози у плазмі крові були більш частими (на 1-2 %) у пацієнтів, які застосовували Онбрез Бризхайлер у рекомендованих дозах, ніж у тих, хто приймав плацебо. Вплив препарату Онбрез Бризхайлер не досліджували у пацієнтів з погано контрольованим цукровим діабетом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Онбрез Бризхайлер не впливає або впливає незначним чином на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Симпатоміметичні засоби

Однотимчасне застосування інших симпатоміметичних засобів (як монотерапія або як частина комбінованої терапії) може посилити небажані ефекти препарату Онбрез Бризхайлер.

Онбрез Бризхайлер не слід застосовувати разом з іншими агоністами бета₂-адренорецепторів тривалої дії або лікарськими засобами, що містять агоністи бета₂-адренорецепторів тривалої дії.

Гіпокаліємія

Супутнє лікування похідними метилксантину, стероїдами або некалійзберігаючими діуретиками може посилити можливий гіпокаліємічний ефект агоністів бета₂-адренорецепторів, тому вимагає обережності.

Блокатори бета-адренорецепторів

Блокатори бета-адренорецепторів можуть послабити або протидіяти ефекту агоністів бета₂-адренорецепторів. Отже, індакатерол не можна застосовувати разом з блокаторам бета-адренорецепторів (включаючи очні краплі), за винятком випадків їх вимушеного обґрунтованого застосування. За необхідності слід віддати перевагу кардіоселективним блокаторам бета-адренорецепторів, хоча застосовувати їх слід з обережністю.

Метаболізм і переносники, залучені в лікарські взаємодії

Пригнічення дії основних метаболітів кліренсу індакатеролу CYP3A4 і P-глікопротеїну (P-gp) підвищує системну експозицію індакатеролу до 2 разів. Збільшення величини експозиції препарату в результаті лікарських взаємодій не знижує безпеки застосування препарату, про що свідчить досвід лікування препаратом Онбрез Бризхайлер у клінічних дослідженнях до одного року в дозах, які в два рази перевищують максимальну рекомендовану терапевтичну дозу.

Не було виявлено, що індакатерол призводить до лікарських взаємодій із супутніми лікарськими препаратами. Дослідження *in vitro* показали, що індакатерол має незначний потенціал викликати метаболічні взаємодії з лікарськими препаратами на рівні системної дії, що досягалося в клінічній практиці.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Фармакологічні ефекти агоністів бета₂-адренорецепторів принаймні частково зумовлені стимуляцією внутрішньоклітинної аденілциклази, ферменту, що каталізує перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) у циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (циклічний монофосфат). Підвищений рівень циклічного АМФ призводить до розслаблення гладких м'язів бронхів. Дослідження *in vitro* показали, що індакатерол має

активність агоніста бета₂-рецепторів тривалої дії, що у 24 рази вища від активності до бета₂-рецепторів і в 20 разів вища від активності до бета₃-рецепторів. Після інгаляції індакатерол діє місцево в легенях як бронходилататор. Індакатерол є частковим агоністом бета₂-адренорецепторів людини з наномолярною активністю. В ізольованому бронху людини індакатерол продемонстрував швидкий початок та тривалість дії.

Хоча бета₂-рецептори переважають серед адренорецепторів у гладких м'язах бронхів, а бета₃-рецептори переважають серед рецепторів у серці людини, в людському серці також є бета₂-адренорецептори, що становлять 10-50 % від загального числа адренорецепторів. Точна функція бета₂-адренорецепторів у серці людини невідома, але їх присутність підвищує імовірність впливу високо селективних агоністів бета₂-адренорецепторів на функцію серця.

Фармакодинамічні ефекти

Онбрез Бризхайлер, що приймається 1 раз на добу в дозах 150 мкг та 300 мкг, забезпечував постійне значуще покращення функції легенів (ОФВ₁) протягом 24 годин під час ряду клінічних фармакодинамічних досліджень і досліджень ефективності застосування препарату. Спостерігався швидкий початок дії, протягом 5 хвилин після інгаляції препарату Онбрез Бризхайлер, з підвищенням ОФВ₁ відносно вихідного показника на 110-160 мл, порівняно зі швидкодіючим агоністом бета₂-адренорецепторів сальбутамолом 200 мкг, і статистично значно швидший початок дії порівняно з сальметеролом/флутиказоном 50/500 мкг. Максимальний ефект препарату Онбрез Бризхайлер на ОФВ₁ відносно вихідного показника становив 250-330 мл у рівноважному стані. Бронхолітичний ефект не залежав від часу введення дози (вранці або ввечері).

Онбрез Бризхайлер скорочував перерозтягнення легенів, як динамічне, так і в стані спокою, що призводило до збільшення дихальної ємності порівняно з плацебо.

Вплив на електрофізіологію серця

Результати подвійного сліпого, плацебо- і активно (моксифлоксацин)-контрольованого дослідження, що проводилося протягом 2 тижнів за участю 404 здорових добровольців, продемонстрували максимальне середнє (90 % довірчі інтервали) подовження інтервалу QTcF (у мс) – 2,66 (0,55, 4,77), 2,98 (1,02, 4,93) і 3,34 (0,86, 5,82) після застосування багаторазових доз препарату (150 мкг, 300 мкг і 600 мкг відповідно). Таким чином, це вказує на відсутність ризику щодо проаритмічного потенціалу, пов'язаного з подовженням інтервалу QT при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз препарату або доз, що в два рази перевищують максимальну рекомендовану дозу. Даних щодо зв'язку концентрації препарату з дельта QTc в діапазоні оцінюваних доз отримано не було.

Як було продемонстровано в 26-тижневому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні фази III за участю 605 пацієнтів з ХОЗЛ, клінічно значуща відмінність в розвитку явищ аритмії при 24-годинному моніторингу на початковому рівні і тричі протягом 26-тижневого лікування не спостерігалася між пацієнтами, які отримували рекомендовані дози препарату Онбрез Бризхайлер, і пацієнтами, які отримували плацебо або тіотропій.

Клінічна ефективність і безпека

Програма клінічних досліджень включала одне 12-тижневе дослідження, два 6-місячних дослідження (одне з яких було подовжено до одного року для оцінки безпеки застосування і переносимості препарату) і одне однорічне рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів з клінічним діагнозом ХОЗЛ. Ці дослідження включали такі критерії оцінювання функції легень і стану здоров'я, як задишка, загострення захворювання і пов'язана зі здоров'ям якість життя.

Функція легень

Препарат Онбрез Бризхайлер при застосуванні в дозах 150 мкг і 300 мкг один раз на добу показав клінічно значуще покращення функції легень. У 12-тижневій первинній кінцевій точці (24-годинний мінімальний ОФВ₁) застосування препарату в дозі 150 мкг призвело до збільшення показника на 130-180 мл порівняно із застосуванням плацебо (p<0,001) і до збільшення показника на 60 мл порівняно із застосуванням сальметеролу в дозі 50 мкг два рази на добу (p<0,001). Застосування препарату в дозі 300 мкг призвело до збільшення показника на 170-180 мл порівняно із застосуванням плацебо (p<0,001) і до збільшення показника на 100 мл порівняно із застосуванням формотеролу в дозі 12 мкг два рази на добу (p<0,001). Застосування обох доз препарату призвело до збільшення на 40-50 мл показника у порівнянні з незамаскованим застосуванням тіотропію в дозі 18 мкг один раз на добу (15 мкг, p=0,004; 300 мкг, p=0,01). 24-годинний бронхолітичний ефект препарату Онбрез Бризхайлер підтримувався після застосування

першої дози протягом однорічного періоду лікування без ознак втрати ефективності (тахіфілаксії).

Симтоматичні переваги

Обидві дози показали статистично значуще полегшення симптомів захворювання порівняно із застосуванням плацебо – задишки і стану здоров'я, які оцінювалися за допомогою динамічного індексу задишки (TDI) та опитування госпіталю Святого Георгія для оцінки дихальної функції (SGRQ) відповідно. Величина відповіді була зазвичай вищою, ніж це було виявлено при застосуванні активних препаратів порівняння (Таблиця). Крім того, пацієнти, які отримували препарат Онбрез Бризхайлер, потребували застосування значно меншої кількості лікарських засобів невідкладної допомоги, мали значно більшу кількість днів, коли не було потреби у застосуванні цих препаратів, порівняно з плацебо, а також мали значно більший відсоток днів з відсутністю симптомів захворювання у денний час.

Об'єднаний аналіз даних ефективності лікування протягом 6 місяців показав, що частота випадків загострення ХОЗЛ була статистично значуще нижчою, ніж частота випадків загострення захворювання у групі застосування плацебо. При зіставленні видів лікування порівняно з плацебо при застосуванні препарату в дозах 150 мкг і 300 мкг були визначені співвідношення частот на рівні 0,68 (95 % ДІ [0,47, 0,98]; р-значення 0,036) і 0,74 (95 % ДІ [0,56, 0,96]; р-значення 0,026) відповідно.

Стосовно осіб африканського походження досвід лікування препаратом обмежений.

Таблиця. Полегшення симптомів при проведенні лікування тривалістю 6 місяців

Доза препарату (мкг)	Індакатерол 150 один раз на добу	Індакатерол 300 один раз на добу	Тіотропій 18 один раз на добу	Сальметерол 50 двічі на добу	Формотерол 12 двічі на добу	Плацебо
Відсоток пацієнтів, які досягли MCID TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Відсоток пацієнтів, які досягли MCID SGRQ‡	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Зниження кількості впорскувань /добу лікарського засобу, що застосовується для невідкладної допомоги, порівняно з вихідним рівнем	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	н/о	0,3 ^a 04 ^b
Відсоток днів, коли лікарські засоби для невідкладної допомоги не застосовувалися	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	н/о	42 ^a 42 ^b

Дизайн дослідження із застосуванням

^a індакатеролу в дозі 150 мкг, сальметеролу і плацебо;

b індакатеролу в дозах 150 і 300 мкг, тіотропію і плацебо;

c індакатеролу в дозі 300 мкг, формотеролу і плацебо.

†MCID – мінімальна клінічно важлива відмінність (зміна в TDI на ≥ 1 пункт, зміна в SGRQ на ≥ 4 пункти).

n/o – не оцінювалося впродовж шести місяців.

Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання представити результати досліджень препарату Онбрез Бризхайлер в усіх підгрупах педіатричної популяції при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Середній час досягнення максимальної концентрації індакатеролу в сироватці крові становив приблизно 15 хвилин після введення одноразових або повторних інгаляційних доз. Системна дія індакатеролу збільшувалася при пропорційному підвищенні дози (з 150 мкг до 600 мкг). Абсолютна біодоступність індакатеролу після застосування інгаляційної дози в середньому становила 43 %. Системна дія обумовлюється поєднанням абсорбції індакатеролу в легенях (приблизно 75 %) і кишечнику (приблизно 25 %).

Концентрація індакатеролу в сироватці крові підвищується при повторному введенні індакатеролу 1 раз на добу. Рівноважний стан досягається протягом 12-14 днів. Середнє відношення кумуляції індакатеролу тобто AUC за 24-годинний інтервал дозування на 14-й день порівняно з 1-м днем, знаходилося в діапазоні від 2,9 до 3,5 для інгаляційних доз від 150 мкг до 600 мкг 1 раз на добу.

Розподіл

Після внутрішньовенної інфузії об'єм розподілу індакатеролу протягом фази кінцевого виведення становив 2557 літрів, що свідчить про значний розподіл індакатеролу. Зв'язування індакатеролу *in vitro* з білками сироватки і плазми крові становило 94,1-95,3 % і 95,1-96,2 % відповідно.

Біотрансформація

Після перорального застосування радіоактивно міченого індакатеролу під час дослідження ADME (абсорбції, розподілу, метаболізму і виведення) у людей індакатерол незміненому вигляді був основним компонентом, що виявлявся в сироватці крові і становив близько третини сумарного показника AUC за 24 години. Гідроксильований похідний метаболіт був найбільш значущим в сироватці крові. Фенольний О-глюкуронід індакатеролу і гідроксильований індакатерол також були значущими метаболітами. Також були визначені такі метаболіти діастереомерів гідроксильованого похідного, N-глюкуронід індакатеролу та C- і N-деалкільовані продукти.

Дослідження *in vitro* показали, що ізоформа UGT1A1 виявляється єдиною ізоформою уридиндифосфатглюкурозилтрансферази (UGT), що метаболізувала індакатерол до фенольного О-глюкуроніду. Окиснювальні метаболіти були знайдені при інкубації з рекомбінантними CYP1A1, CYP2D6 і CYP3A4. CYP3A4 вважається домінуючим ізоферментом, що бере участь у процесі гідроксильовання індакатеролу. Дослідження *in vitro* також показали, що індакатерол є низькоафінним субстратом для ефлюксної помпи P-gp.

Виведення

У клінічних дослідженнях, що включали аналіз сечі, кількість індакатеролу, виведеного в незміненому вигляді з сечею, в цілому була нижча, ніж 2 % від дози. Нирковий кліренс індакатеролу в середньому становив 0,46-1,20 л/год. При порівнянні з сироватковим кліренсом індакатеролу 23,3 л/год, стає очевидним, що нирковий кліренс грає незначну роль (близько 2-5 % системного кліренсу) у виведенні системно доступного індакатеролу.

У дослідженні ADME у людей, в якому індакатерол застосовувався перорально, шлях виведення індакатеролу з калом переважав над виведенням індакатеролу з сечею. Індакатерол виводився з калом людини в основному у вигляді незміненої вихідної речовини (54 % дози) і, меншою мірою, у вигляді гідроксильованих метаболітів індакатеролу (23 % дози). Баланс маси був повним при ≥ 90 % дози, визначеної у виділеннях.

Концентрація індакатеролу в сироватці крові зменшується в декілька етапів і в середньому значенням кінцевого періоду напіввиведення в діапазоні від 45,5 до 126 годин. Ефективний період напіввиведення, визначений на підставі показника кумуляції індакатеролу після введення повторної дози, варіював у діапазоні від 40 до 52 годин, що узгоджується з часом для досягнення рівноважного стану, який становить близько 12-14 днів.

Особливі групи пацієнтів

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних не виявив клінічно значущого впливу віку (дорослі віком до 88 років), статі, маси тіла (32-68 кг) або раси на фармакокінетику індакатеролу. Цей аналіз не виявив жодної різниці між етнічними підгрупами в цій групі населення.

Відповідні зміни в показниках C_{max} або AUC індакатеролу у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня не спостерігалися, також не спостерігалися відмінності в зв'язуванні індакатеролу з білками у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня порівняно зі здоровими учасниками дослідження в контрольних групах. Дослідження за участю пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не проводилися.

Через дуже низький відсоток виведення індакатеролу з сечею відносно загального виведення препарату з організму дослідження за участю пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилися.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорі безбарвні капсули розміром 3 з нанесеним чорним кольором знаком «**U**» під чорною смугою на кришці та нанесеним чорним кольором написом «IDL 150» надчорною смугою на корпусі, містять порошок від білого до практично білого кольору

прозорі безбарвні капсули розміром 3 з нанесеним синім кольором знаком «**U**» під синьою смугою на кришці та нанесеним синім кольором написом «IDL 300» надсиньою смугою на корпусі, містять порошок від білого до практично білого кольору

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 1 або 3 блістери разом з інгалятором у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія./Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

Місцезнаходження. Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія/Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland