

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 80 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 160 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 320 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества – индакатерол + мометазон

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 80 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая капсула с порошком для ингаляций содержит:

индакатерола основание - 0,150 мг (соответствует индакатерола ацетату 0,173 мг) (125 мкг в доставляемой дозе), мометазона фуруат – 0,080 мг (62.5 мкг в доставляемой дозе);

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 160 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая капсула с порошком для ингаляций содержит:

индакатерола основание - 0,150 мг (соответствует индакатерола ацетату 0,173 мг) (125 мкг в доставляемой дозе), мометазона фуруат – 0,160 мг (127.5 мкг в доставляемой дозе).

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 320 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Каждая капсула с порошком для ингаляций содержит:

индакатерола основание - 0,150 мг (соответствует индакатерола ацетату 0,173 мг) (125 мкг в доставляемой дозе), мометазона фуруат – 0,320 мг (260 мкг в доставляемой дозе).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая капсула содержит около 25 мг лактозы моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с порошком для ингаляций.

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 80 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Твердые капсулы из желатина размером №3 с прозрачными бесцветными корпусом и крышечкой. с синей маркировкой «» с двумя синими полосами вокруг на крышечке и синей надписью «IM150-80» над одной синей полосой на корпусе капсулы.

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 160 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Твердые капсулы из желатина размером №3 с прозрачными бесцветными корпусом и крышечкой, с серой маркировкой «» на крышечке и серой надписью «IM150-160» на корпусе капсулы.

Атектура Бризхалер, 150 мкг + 320 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

Твердые капсулы из желатина размером №3 с прозрачными бесцветными корпусом и крышечкой, с черной маркировкой «» с двумя черными полосами вокруг на крышечке и черной надписью «IM150-320» над двумя черными полосами на корпусе капсулы.

Содержимое капсул – порошок от белого до практически белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Атектура Бризхалер предназначен для применения в качестве поддерживающей терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше в тех случаях, когда целесообразно применение комбинации бета₂-агонистов длительного действия и ингаляционных кортикостероидов:

- пациенты, у которых ингаляционные кортикостероиды и применяемые «по необходимости» ингаляционные бета₂-агонисты короткого действия не обеспечивают адекватного контроля заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Общая целевая группа пациентов

Ингаляция содержимого одной капсулы препарата Атектура Бризхалер, 150 мкг + 80 мкг один раз в сутки рекомендована пациентам, нуждающимся в применении комбинации бета₂-адреномиметика длительного действия и низкой дозы ингаляционного кортикостероида.

Ингаляция содержимого одной капсулы препарата Атектура Бризхалер, 150 мкг + 160 мкг или 150 мкг + 320 мкг один раз в сутки рекомендована пациентам, нуждающимся в применении комбинации бета₂-адреномиметика длительного действия и средней или высокой дозы ингаляционного кортикостероида.

Обычно улучшение функции легких у пациентов наступает в течение 5 минут после ингаляции препарата Атектура Бризхалер. Однако пациенты должны быть проинформированы о том, что для обеспечения контроля симптомов бронхиальной астмы необходимо регулярное ежедневное использование препарата, которое следует продолжать даже при отсутствии симптомов.

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Атектура Бризхалер, 150 мкг + 320 мкг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Данные по применению препарата Атектура Бризхалер у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствуют, поэтому у этих пациентов препарат следует использовать только в случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 5).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. раздел 5).

Дети

Препарат Атектура Бризхалер можно применять у детей (в возрасте 12 лет и старше) в тех же дозах, что и у взрослых. Безопасность и эффективность применения препарата Атектура Бризхалер у детей в возрасте младше 12 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Только для ингаляционного применения. Капсулы препарата Атектура Бризхалер нельзя глотать.

Пациентов необходимо проинструктировать о правильном применении лекарственного препарата. При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать.

Капсулы следует применять только с помощью ингалятора Бризхалер. Следует использовать ингалятор, который входит в комплект каждой новой упаковки.

Препарат Атектура Бризхалер следует применять ежедневно в одно и то же время. Это можно делать в любое время суток.

Для защиты от влаги и света капсулы должны всегда храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед использованием (см. раздел 6).

После ингаляции пациенты должны прополоскать рот водой, не сглатывая.

В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к любому из действующих веществ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ухудшение течения заболевания

Препарат Атектура Бризхалер нельзя применять для купирования острых симптомов бронхиальной астмы, в том числе острых эпизодов бронхоспазма, для купирования которых следует использовать бронходилататоры короткого действия. Увеличение частоты применения бронходилататоров короткого действия с целью облегчения симптомов указывает на снижение контроля заболевания и необходимость осмотра пациента врачом.

Прекращение применения препарата Атектура Бризхалер должно проводиться под наблюдением врача, так как после отмены лечения симптомы заболевания могут возобновиться.

В ходе терапии препаратом Атектура Бризхалер возможно развитие нежелательных явлений, связанных с бронхиальной астмой, а также обострения заболевания. При отсутствии контроля симптомов бронхиальной астмы или в случае их ухудшения после начала терапии препаратом Атектура Бризхалер пациентам рекомендуется не прекращать применение препарата и обратиться за медицинской помощью.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Атектура Бризхалер наблюдались случаи развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. При появлении признаков, свидетельствующих о развитии аллергической реакции, в особенности ангионевротического отека (включая

затрудненное дыхание или затрудненное глотание, опухание языка, губ и лица), крапивницы или кожной сыпи, следует немедленно прекратить применение препарата и рассмотреть альтернативную терапию.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и в случае использования других препаратов для ингаляционного применения, терапия препаратом Атектура Бризхалер может привести к развитию угрожающего жизни парадоксального бронхоспазма. При развитии парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата Атектура Бризхалер и назначить альтернативную терапию.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Применение препарата Атектура Бризхалер у пациентов с ХОБЛ не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

Действие бета₂-адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему

Как и другие лекарственные препараты, содержащие бета₂-адреномиметики, препарат Атектура Бризхалер может оказывать клинически значимое действие на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся в виде повышения артериального давления, увеличения частоты пульса и (или) возникновения соответствующих симптомов. При возникновении подобных реакций необходимо прекратить терапию.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Атектура Бризхалер у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, аритмиями, артериальной гипертензией), судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, а также у пациентов с неадекватной реакцией на действие бета₂-адреномиметиков.

Несмотря на то, что при применении бета₂-адреномиметиков были описаны изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), такие как уплощение зубца Т, удлинение интервала QT и депрессия сегмента ST, их клиническая значимость не установлена.

Поэтому бета₂-адреномиметики длительного действия и содержащие их комбинированные препараты, такие как Атектура Бризхалер, следует с осторожностью применять у пациентов с диагностированным удлинением интервала QT или подозрением на него и у тех, кто принимает препараты, влияющие на длительность интервала QT.

Гипокалиемия при применении бета₂-адреномиметиков

У некоторых пациентов при применении бета₂-адреномиметиков 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 коррекции. У пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, гипокалиемия может быть вызвана гипоксией и сопутствующей терапией, что, в свою очередь, может повышать вероятность развития аритмии (см. раздел 4.5).

В клинических исследованиях при применении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах не наблюдалось клинически значимых эффектов гипокалиемии.

Гипергликемия

При ингаляции высоких доз бета₂-адреномиметиков и кортикостероидов возможно повышение уровня глюкозы в плазме крови. При применении препарата Атектура Бризхалер у пациентов с сахарным диабетом концентрацию глюкозы в плазме крови следует контролировать регулярно.

Системные эффекты кортикостероидов

При назначении препарата Атектура Бризхалер следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4.

Ингаляционные кортикостероиды могут оказывать системное действие, особенно при их применении в высоких дозах и в течение продолжительного периода времени. Вероятность возникновения таких эффектов намного меньше, чем при применении пероральных кортикостероидов, и они могут отличаться как для разных пациентов, так и для разных лекарственных форм.

Возможное системное воздействие включает в себя подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), снижение плотности костей, возникновение катаракты и глаукомы или редких заболеваний, таких как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХРП). В редких случаях прием ингаляционных кортикостероидов может быть связан с возникновением психических расстройств, включая психомоторную гиперактивность, расстройства сна, чувство тревоги, депрессию или агрессию (особенно у детей).

Нарушение зрения

Нарушение зрения может возникать вследствие системного или местного применения кортикостероидов. Если у пациента наблюдаются такие симптомы, как нечеткое зрение или другие зрительные нарушения, пациента следует направить к офтальмологу для оценки

возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия, зарегистрированных после использования системных и местных кортикостероидов.

Препарат Атектура Бризхалер следует с осторожностью применять у пациентов с туберкулезом легких и хроническими или нелечеными инфекциями.

Пневмония

У пациентов на фоне применения препарата Атектура Бризхалер отмечались случаи развития пневмонии.

Вспомогательные вещества

Препарат Атектура Бризхалер содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с применением препарата Атектура Бризхалер

Исследования взаимодействия препарата Атектура Бризхалер с другими лекарственными препаратами не проводились. Информация о возможных лекарственных взаимодействиях препарата Атектура Бризхалер основана на данных о возможном лекарственном взаимодействии при применении каждого из действующих веществ по отдельности.

Развитие клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий, вызванных применением препарата Атектура Бризхалер в клинических дозах, считается маловероятным ввиду того, что после ингаляции достигаются низкие концентрации препарата в плазме крови.

Одновременное ингаляционное применение индакатерола и мометазона фууроата не влияет на фармакокинетику любого из действующих веществ при достижении постоянных концентраций в сыворотке крови.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc

Как и при применении других бета₂-адреномиметиков, следует соблюдать осторожность при применении препарата Атектура Бризхалер у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные

удлинять интервал QT, в связи с возможностью усиления воздействия этих препаратов на длину интервала QT. Лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT, могут повысить риск развития желудочковой аритмии (см. раздел 4.4).

Лекарственные средства, способные вызвать гипокалиемию

Одновременное применение с производными метилксантина, стероидами или диуретиками, вызывающими гипокалиемию, может усилить потенциальный гипокалиемический эффект бета₂-адреномиметиков (см. раздел 4.4).

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффект или препятствовать действию бета₂-адреномиметиков. Поэтому препарат Атектура Бризхалер не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами при отсутствии веских причин для их совместного применения. В случае необходимости совместного применения обоих классов препаратов предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-адреноблокаторам, соблюдая при этом осторожность.

Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина

Ингибирование CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp) не влияет на безопасность применения препарата Атектура Бризхалер в терапевтических дозах.

Ингибирование основных ферментов, способствующих клиренсу индакатерола (CYP3A4 и P-gp) или мометазона фууроата (CYP3A4), увеличивает системную экспозицию индакатерола или мометазона фууроата в два раза.

На основании опыта применения индакатерола в дозе 600 мкг в рамках клинических исследований продолжительностью до одного года увеличение воздействия в результате лекарственного взаимодействия не вызывает проблем по безопасности.

Поскольку после ингаляции достигаются очень низкие концентрации в плазме крови, клинически значимые лекарственные взаимодействия с мометазона фууроатом представляются маловероятными. Однако при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, нелфинавир, ритонавир, кобицистат) возможно увеличение системной экспозиции мометазона фууроата.

Другие длительно действующие бета₂-адреномиметики

Одновременное применение препарата Атектура Бризхалер с другими лекарственными препаратами, содержащими длительно действующие бета₂-адреномиметики, не изучалось

и не рекомендуется ввиду возможного развития нежелательных реакций. (см. разделы 4.8 и 4.9).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Общие сведения о риске

Адекватные данные по применению препарата Атектура Бризхалер (или его отдельных компонентов: индакатерол и мометазона фуруат) у беременных женщин отсутствуют, что не позволяет сделать какие-либо выводы относительно рисков, связанных с применением препарата.

Индакатерол не оказывал тератогенного действия на крыс и кроликов после подкожного введения (см. данные исследований на животных). В исследованиях репродуктивной функции на беременных мышах, крысах и кроликах введение мометазона фуруата приводило к повышенной частоте пороков развития плода и снижению выживаемости и роста плода.

Препарат Атектура Бризхалер следует применять во время беременности только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Риск для здоровья матери, эмбриона и (или) плода, связанный с заболеванием

Женщины с плохо или умеренно контролируемой бронхиальной астмой подвержены повышенному риску некоторых неблагоприятных перинатальных исходов, таких как преэклампсия у матери и преждевременные роды, низкая масса тела при рождении и низкая масса тела для данного гестационного возраста у новорожденного. Беременные женщины с бронхиальной астмой должны находиться под тщательным наблюдением, при необходимости доза препарата может быть изменена с целью поддержания оптимального контроля заболевания.

Схватки и роды

Как и другие лекарственные препараты, содержащие бета₂-адреномиметики, индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки.

Данные исследований на животных

Комбинацию индакатерола и мометазона фууроата не изучали на беременных животных.

Индакатерол

В исследовании на кроликах при подкожном введении нежелательное влияние индакатерола на беременность или эмбриональное/фетальное развитие было выявлено только при введении доз, которые более чем в 500 раз превышали дозу, достигаемую у человека при ежедневной ингаляции 150 мкг препарата (на основании $AUC_{0-24ч}$). Несмотря на то что индакатерол не оказывал влияния на общую репродуктивную функцию в исследовании фертильности у крыс, в исследовании пери- и постнатального развития у крыс наблюдалось сокращение количества беременного потомства первого поколения (F_1).

Мометазона фууроат

Как и другие глюкокортикоиды, мометазона фууроат является тератогеном для грызунов и кроликов. Были зарегистрированы следующие эффекты: пупочная грыжа у крыс, расщелина твердого неба у мышей и агенезия желчного пузыря, пупочная грыжа и изогнутые передние лапы у кроликов. Также наблюдалось снижение набора массы тела у матерей, влияние на рост плода (снижение массы плода и задержка окостенения) у крыс, кроликов и мышей, а также низкая выживаемость потомства у мышей. В исследованиях репродуктивной функции подкожное введение мометазона фууроата в дозе 15 мкг/кг увеличивало период гестации и приводило к тяжелым родам с плохой выживаемостью и низкой массой тела потомства.

Кормление грудью

Общие сведения о риске

Отсутствует информация о проникновении индакатерола или мометазона в грудное молоко человека, влиянии на выработку грудного молока, а также о влиянии на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Другие ингаляционные кортикостероиды, схожие с мометазона фууроатом, проникают в грудное молоко человека. Индакатерол (и его метаболиты) и мометазона фууроат выявлялись в молоке крыс.

Следует учитывать, как преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья новорожденного, так и клиническую необходимость применения препарата Атектура Бризхалер для матери; должны быть учтены любые потенциальные нежелательные явления, которые могут возникнуть при применении препарата Атектура Бризхалер, а также

факторы, связанные с основным заболеванием матери и влияющие на организм ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Данные репродуктивных исследований и других исследований на животных не вызывают опасений касательно фертильности самцов и самок.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Атектур Бризхалер не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Атектур Бризхалер основан на результатах трех исследований III фазы: 2497 взрослых пациентов или подростков с бронхиальной астмой, получавших терапию препаратом Атектур Бризхалер 150 мкг + 80 мкг, 150 мкг + 160 мкг или 150 мкг + 320 мкг один раз в сутки в течение 52 недель.

Наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией (НЛР), связанной с применением препарата Атектур Бризхалер, была головная боль.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Побочные реакции перечислены в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря регуляторной деятельности MedDRA. Частота НЛР представлена по данным клинического исследования PALLADIUM продолжительностью 52 недели (таблица 4.8–1). Схожий профиль нежелательных реакций был получен в 12-недельном клиническом исследовании (QUARTZ), за исключением того, что в нем не наблюдались такие явления, как ангионевротический отек, миалгия, сыпь и тахикардия. Нежелательные реакции внутри каждого системно-органный класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты). Кроме того, побочные реакции классифицированы по частоте с использованием следующих

обозначений (CIOMS III): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\,000$).

Таблица 4.8-1 Расчетная суммарная частота (в %) нежелательных лекарственных реакций в исследовании PALLADIUM через 52 недели

Побочные реакции	Атектура Бризхалер		Мометазона фуроат		Категори я частоты [на основани и более высокой частоты в одной из двух групп]
	150/160 мкг 1 раз в сутки Средняя доза Частота (%) [количество явлений] (95 % ДИ) N = 437	150/320 мкг 1 раз в сутки Высокая доза Частота (%) [количество явлений] (95 % ДИ) N = 443	400 мкг 1 раз в сутки Средняя доза Частота (%) [количеств о явлений] (95 % ДИ) N = 443	400 мкг 2 раза в сутки Высокая доза Частота (%) [количеств о явлений] (95 % ДИ) N = 440	
Инфекции и инвазии					
Кандидоз *1	0,48 [2] (0,10, 1,63)	0,25 [1] (0,02, 1,34)	1,25 [5] (0,48, 2,75)	0,71 [5] (0,20, 1,94)	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы					
Гиперчувствите льность *2	1,20 [6] (0,46, 2,64)	1,88 [8] (0,89, 3,53)	2,26 [10] (1,12, 4,10)	0 [0]	Часто
Ангioneвротич еский отек *3	0,47 [2] (0,10, 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10, 1,62)	0,48 [2] (0,10, 1,62)	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания					
Гипергликемия *4	0,98 [4] (0,33, 2,36)	0,97 [5] (0,33, 2,33)	1,52 [6] (0,63, 3,13)	0,23 [1] (0,02, 1,21)	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль *5	5,29 [25] (3,42, 7,73)	6,22 [39] (4,18, 8,82)	5,84 [33] (3,85, 8,40)	5,75 [37] (3,79, 8,27)	Часто

Побочные реакции	Атектура Бризхалер		Мометазона фураат		Категори я частоты [на основани и более высокой частоты в одной из двух групп]
	150/160 мкг	150/320 мкг	400 мкг	400 мкг	
	1 раз в сутки	1 раз в сутки	1 раз в	2 раза в	
	Средняя	Высокая	сутки	сутки	
	доза	доза	Средняя	Высокая	
	Частота (%)	Частота (%)	доза	доза	
	[количество явлений]	[количество явлений]	Частота (%)	Частота (%)	
	(95 % ДИ)	(95 % ДИ)	[количеств о явлений] (95 % ДИ)	[количеств о явлений] (95 % ДИ)	
N = 437	N = 443	N = 443	N = 440		
Нарушения со стороны сердца					
Тахикардия * ⁶	0,23 [1] (0,02, 1,25)	0,73 [3] (0,21, 2,00)	0,25 [1] (0,02, 1,31)	0,25 [1] (0,02, 1,32)	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
Боль в ротоглотке * ⁷	1,92 [9] (0,91, 3,60)	3,11 [14] (1,74, 5,10)	2,87 [14] (1,57, 4,81)	2,41 [10] (1,24, 4,24)	Часто
Дисфония	1,64 [7] (0,73, 3,22)	1,86 [9] (0,88, 3,49)	0,69 [3] (0,19, 1,88)	0,68 [4] (0,19, 1,88)	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
Сыпь * ⁸	0 [0]	0,93 [4] (0,31, 2,23)	0,51 [2] (0,10, 1,71)	0 [0]	Нечасто
Зуд * ⁹	0,25 [1] (0,02, 1,32)	0,48 [2] (0,10, 1,62)	0,71 [3] (0,20, 1,96)	0 [0]	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
Мышечно- скелетная боль * ¹⁰	4,53 [24] (2,83, 6,83)	2,65 [11] (1,41, 4,54)	2,16 [9] (1,07, 3,91)	2,62 [17] (1,39, 4,50)	Часто

Побочные реакции	Атектура Бризхалер		Мометазона фураат		Категория частоты [на основании и более высокой частоты в одной из двух групп]
	150/160 мкг 1 раз в сутки Средняя доза Частота (%) [количество явлений] (95 % ДИ) N = 437	150/320 мкг 1 раз в сутки Высокая доза Частота (%) [количество явлений] (95 % ДИ) N = 443	400 мкг 1 раз в сутки Средняя доза Частота (%) [количество явлений] (95 % ДИ) N = 443	400 мкг 2 раза в сутки Высокая доза Частота (%) [количество явлений] (95 % ДИ) N = 440	
Мышечные спазмы	0,47 [2] (0,10, 1,58)	0,47 [2] (0,10, 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20, 1,96)	Нечасто

* Указывает на принадлежность к той или иной группе предпочтительных терминов (ПТ) в трех исследованиях 3-й фазы.

¹ Кандидоз ротовой полости, кандидоз ротоглотки.

² Лекарственная сыпь, лекарственная гиперчувствительность, гиперчувствительность, сыпь, эритематозная сыпь, зудящая сыпь, крапивница.

³ Аллергический отек, ангионевротический отек, периорбитальный отек, отечность век.

⁴ Повышенный уровень глюкозы в крови, гипергликемия.

⁵ Головная боль, головная боль напряжения.

⁶ Увеличение частоты сердечного ритма, тахикардия, синусовая тахикардия, наджелудочковая тахикардия.

⁷ Боль в полости рта, неприятные ощущения в ротоглотке, боль в ротоглотке, раздражение горле, одинофагия.

⁸ Лекарственная сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, зудящая сыпь.

⁹ Анальный зуд, зуд в глазах, зуд в носу, зуд, зуд в области гениталий.

¹⁰ Боль в спине, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль в шее, мышечно-скелетная боль в области грудной клетки.

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 МЗ РК

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

Телефон: +7 7172 235 135

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: 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 в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Опыт работы со случаями передозировки препарата Атектура Бризхалер в клинических исследованиях ограничен. Во всех случаях подозреваемой передозировки необходимо предпринимать общие поддерживающие меры и применять симптоматическое лечение.

Передозировка с большой вероятностью будет вызывать проявления, симптомы или нежелательные эффекты, связанные с фармакологическим действием отдельных компонентов (например, тахикардия, тремор, сильное сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, сонливость, желудочковые аритмии, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Для лечения побочных эффектов бета₂-адреномиметиков можно рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов, но только под наблюдением врача и с особой осторожностью, поскольку применение бета-адреноблокаторов может спровоцировать развитие бронхоспазма. В тяжелых случаях пациентов необходимо госпитализировать.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические, ингаляционные. Адренергические в комбинации с кортикостероидами или другими лекарственными препаратами, исключая антихолинэргические. Индакатерол и мометазон.

Код АТХ: R03AK14

Механизм действия

Препарат Атектура Бризхалер является комбинацией индакатерола, длительно действующего бета₂-адреномиметика (ДДБА) и мометазона фууроата, ингаляционного синтетического глюкокортикостероида. После пероральной ингаляции индакатерол оказывает местное действие на дыхательные пути, вызывая бронходилатирующий эффект, а мометазона фууроат оказывает противовоспалительное действие в дыхательных путях.

Индакатерол

Индакатерол является длительно действующим бета₂-адреномиметиком, предназначенным для применения один раз в сутки. Фармакологическое действие бета₂-адреномиметиков,

включая индакатерол, по меньшей мере частично, обусловлено 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. В исследованиях *in vitro* было показано, что индакатерол является слабым частичным агонистом бета₁-адренорецепторов, а его агонистическая активность в отношении бета₂-адренорецепторов более чем в 24 раза превышает активность в отношении бета₁-адренорецепторов. При этом он является полным агонистом бета₃-адренорецепторов с агонистической активностью, в 20 раз превышающей активность в отношении бета₂-адренорецепторов.

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

Хотя бета₂-адренорецепторы являются преобладающими адренорецепторами в гладкой мускулатуре бронхов, а бета₁-рецепторы преобладают в сердце человека, тем не менее бета₂-адренорецепторы составляют 10–50 % от общего количества адренорецепторов в сердце человека. Точная функция бета₂-адренорецепторов в сердце человека не установлена, но их наличие указывает на вероятность того, что даже высокоселективные бета₂-адреномиметики могут оказывать влияние на функцию сердца.

Мометазона фуруат

Мометазона фуруат — синтетический кортикостероид с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, оказывающий местное противовоспалительное действие. Установлено, что ингаляционное применение мометазона фуруата у пациентов с бронхиальной астмой обеспечивает благоприятное соотношение относительно местного действия в легких и системного воздействия. Механизм действия мометазона фуруата с большой вероятностью обусловлен его способностью ингибировать высвобождение медиаторов каскада воспалительных реакций. *In vitro* мометазона фуруат ингибирует высвобождение лейкотриенов (ЛТ) из лейкоцитов у пациентов с аллергией. В культуре клеток мометазона фуруат продемонстрировал высокую ингибирующую активность в отношении синтеза и высвобождения интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-5, ИЛ-6 и фактора

некроза опухоли альфа (ФНО- α). Он также является мощным ингибитором продукции ЛТ и исключительно мощным ингибитором продукции цитокинов Т-хелперов 2-го типа (Тх₂), ИЛ-4 и ИЛ-5, синтезируемых CD4⁺ Т-клетками человека.

Фармакодинамические эффекты

Первичная фармакодинамика препарата Атектура Бризхалер при обструктивном заболевании дыхательных путей отражает дополняющие друг друга механизмы действия его отдельных компонентов.

Клинические данные подтверждают гипотезу, согласно которой расширение бронхов при одновременном воздействии индакатерола в комбинации с противовоспалительным действием мометазона фууроата обеспечивает улучшение функции легких и контроль над бронхиальной астмой. В клинической программе комбинации индакатерол/ мометазона фууроат было показано, что применение препарата Атектура Бризхалер в суточных дозах 150/80, 150/160 и 150/320 мкг обеспечивает стабильно лучшую функцию легких по сравнению с применением мометазона фууроата (МФ) по 200 и 400 мкг 1 раз в сутки и по 400 мкг 2 раза в сутки, а также с плацебо.

Для профиля фармакодинамического ответа препарата Атектура Бризхалер характерно быстрое начало действия в течение 5 минут после применения и стабильный эффект при применении с 24-часовыми интервалами дозирования, о чем свидетельствует улучшение среднего объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) через 24 часа после применения по сравнению с препаратами сравнения.

Тахифилаксия в отношении улучшения функции легких при продолжительном применении препарата Атектура Бризхалер не отмечалась.

Влияние на интервал QTc

Влияние препарата Атектура Бризхалер на интервал QTc не оценивалось в тщательном исследовании влияния на интервал QT (TQT).

О свойствах мометазона фууроата удлинять интервал QTc неизвестно.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность препарата Атектура Бризхалер у взрослых и подростков с бронхиальной астмой оценивали в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях фазы III (PALLADIUM и QUARTZ), которые имели разную продолжительность.

Исследование PALLADIUM было основным исследованием продолжительностью 52 недели, в котором оценивали применение препарата Атектура Бризхалер 150/160 мкг 1 раз в сутки (N = 439) и 150/320 мкг 1 раз в сутки (N = 445) с помощью устройства Бризхалер по сравнению с применением мометазона фууроата (МФ) 400 мкг 1 раз в сутки (N = 444) и 800 мкг в сутки за 2 раза по 400 мкг (N = 442) соответственно у пациентов с бронхиальной астмой. В третью группу активного контроля вошли участники, которые получали комбинацию салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат (САЛ/ФП) 50/500 мкг 2 раза в сутки (N = 446). Все участники должны были иметь симптомы бронхиальной астмы и получать поддерживающую терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС) в комбинации с ДДБА или без них на протяжении не менее чем 3 месяцев до включения в исследование. На момент проведения скрининга у 30 % пациентов в анамнезе были обострения астмы в течение предшествующего года. На момент включения в исследование наиболее часто сообщалось о применении для контроля астмы средней или высокой дозы ИКС (27 %) или ДДБА и низкой дозы ИКС (69%).

Первичной целью исследования была демонстрация превосходства применения препарата Атектура Бризхалер 150/160 мкг 1 раз в сутки над применением МФ 400 мкг 1 раз в сутки или препарата Атектура Бризхалер 150/320 мкг 1 раз в сутки над применением МФ 400 мкг 2 раза в сутки, что оценивалось по пре-дозовому ОФВ₁ на неделе 26.

Применение мометазона фууроата (МФ) 160 мкг (средняя доза) и 320 мкг (высокая доза) в составе препарата Атектура Бризхалер 1 раз в сутки сопоставимо с применением МФ 400 мкг 1 раз в сутки (средняя доза) и 800 мкг (по 400 мкг 2 раза в сутки, высокая доза) с помощью многодозового сухого порошкового ингалятора соответственно.

Применение препарата Атектура Бризхалер 150/160 и 150/320 мкг 1 раз в сутки в обоих случаях обеспечивало статистически значимое улучшение пре-дозового ОФВ₁ на неделе 26 и результата по шкале опросника по контролю над астмой (АСQ-7) по сравнению с применением МФ 400 мкг 1 или 2 раза в сутки соответственно (см. таблица 5.1.3-1). При применении двух дозировок препарата Атектура Бризхалер у большей доли пациентов регистрировался ответ по АСQ (определяемый как достижение минимального клинически значимого различия (МКЗР) с исходным результатом по шкале АСQ $\geq 0,5$) по сравнению с применением МФ 400 мкг 1 или 2 раза в сутки соответственно (см. таблица 5.1.3-1). Данные, полученные на неделе 52, были сопоставимы с данными недели 26.

Применение препарата Атектура Бризхалер 150/160 и 150/320 мкг 1 раз в сутки в обоих случаях обеспечивало статистически значимое снижение годовой частоты обострений умеренной и тяжелой степени на 53 % и 35 % соответственно по сравнению с применением МФ 400 мкг 1 или 2 раза в сутки (см. таблица 5.1.3-3).

Информация по другим конечным точкам представлена в таблицах 5.1.3–1 и 5.1.3–3.

Функция легких и симптомы

Таблица 5.1.30–1 Результаты для первичных вторичных конечных точек

Конечная точка	Временная точка/длительность	Атектура Бризхалер по сравнению с МФ *		Атектура Бризхалер по сравнению с САЛ/ФП *
		Средняя доза (150/160 мкг 1р/сут) по сравнению со средней дозой (400 мкг 1р/сут)	Высокая доза (150/320 мкг 1р/сут) по сравнению с высокой дозой (400 мкг 2р/сут)	Высокая доза (150/320 мкг 1р/сут) по сравнению с высокой дозой (50/500 мкг 2р/сут)
Функция легких				
<i>Пре-дозовый ОФВ₁ **</i>				
Различие лечения	Неделя 26 (первичная конечная точка)	211 мл p< 0,001 (167, 255)	132 мл p< 0,001 (88, 176)	36 мл p=0,101 (-7, 80)
Р-значение (95 % ДИ)	Неделя 52	209 мл p< 0,001 (163, 255)	136 мл p< 0,001 (90, 183)	48 мл p=0,040 (2, 94)
<i>Среднее значение утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ)</i>				
Различие лечения	Неделя 1–26 ***	32,2 л/мин p< 0,001	29,6 л/мин p< 0,001	13,3 л/мин p< 0,001

Р-значение (95 % ДИ)		(26,4; 38,1)	(23,8; 35,4)	(7,5; 19,1)
	Неделя 1–52 ***	30,2 л/мин p< 0,001 (24,2; 36,3)	28,7 л/мин p< 0,001 (22,7; 34,8)	13,8 л/мин p< 0,001 (7,7; 19,8)
<i>Среднее значение вечерней тиковой скорость выдоха (ПСВ)</i>				
Различие лечения	Неделя 1–26 ***	30,4 л/мин p< 0,001 (24,8; 35,9)	24,8 л/мин p< 0,001 (19,3; 30,3)	8,6 л/мин p=0,002 (3,1; 14,2)
	Р-значение (95 % ДИ)	Неделя 1–52 *** 29,1 л/мин p< 0,001 (23,3; 34,8)	23,7 л/мин p< 0,001 (18,0; 29,5)	9,1 л/мин p=0,002 (3,3; 14,9)
Симптомы				
<i>АСQ-7</i>				
Различие лечения	Неделя 26 (ключевая вторичная конечная точка)	-0,248 p< 0,001 (-0,334; - 0,162)	-0,171 p< 0,001 (-0,257; -0,086)	-0,054 p=0,214 (-0,140; 0,031)
	Р-значение (95 % ДИ)	Неделя 52 -0,266 p< 0,001 (-0,354; - 0,177)	-0,141 p=0,002 (-0,229; -0,053)	0,010 p= 0,824 (-0,078; 0,098)
<i>Пациенты с ответом на лечение по шкале АСQ (доля пациентов, которые достигли минимального клинически значимого различия (МКЗР) с исходным результатом по шкале АСQ ≥ 0,5)</i>				
Доля (в %)	Неделя 26	76 % по сравнению с 67 %	76 % по сравнению с 72 %	76 % по сравнению с 76 %

Отношение шансов	Неделя 26	1,73 p< 0,001 (1,26; 2,37)	1,31 p=0,094 (0,95; 1,81)	1,06 p=0,746 (0,76; 1,46)
Р-значение (95 % ДИ)				
Доля (в %)	Неделя 52	82 % по сравнению с 69 %	78 % по сравнению с 74 %	78 % по сравнению с 77 %
Отношение шансов	Неделя 52	2,24 p< 0,001 (1,58; 3,17)	1,34 p=0,088 (0,96; 1,87)	1,05 p=0,771 (0,75; 1,49)
Р-значение (95 % ДИ)				
<i>Среднее количество ежедневных доз препарата неотложной терапии</i>				
Различие лечения Р-значение (95 % ДИ)	Неделя 1–26 ***	-0,19 p=0,017 (-0,35; -0,03)	-0,31 p< 0,001 (-0,46; -0,15)	-0,09 p=0,290 (-0,24; 0,07)
	Неделя 1–52 ***	-0,23 p=0,004 (-0,39; -0,07)	-0,28 p< 0,001 (-0,44; -0,12)	-0,09 p=0,245 (-0,25; 0,06)
<i>Доля (в %) дней, в которые не использовались препараты неотложной экстренной терапии</i>				
Различие лечения Р-значение (95 % ДИ)	Неделя 1–26 ***	8,3 p< 0,001 (4,3; 12,3)	10,1 p< 0,001 (6,2; 14,1)	4,1 p=0,045 (0,1; 8,0)
	Неделя 1–52 ***	8,6 p< 0,001 (4,7; 12,6)	9,6 p< 0,001 (5,7; 13,6)	4,3 p=0,034 (0,3; 8,3)
<i>Доля (в %) дней без симптомов</i>				
Различие лечения Р-значение	Неделя 1–26 ***	7,8 p< 0,001 (3,7; 12,0)	6,6 p=0,002 (2,5; 10,7)	3,7 p=0,082 (-0,5; 7,9)

(95 % ДИ)	Неделя 1–52 ***	9,1 p< 0,001 (4,6; 13,6)	5,8 p=0,012 (1,3; 10,2)	3,4 p=0,135 (-1,1; 7,9)
<i>Доля (в %) ночей без пробуждений из-за обострений астмы</i>				
Различие лечения	Неделя 1–26 ***	4,1 P=0,013 (0,9; 7,4)	2,7 P=0,103 (-0,5; 5,9)	0,6 P=0,713 (-2,6; 3,9)
P-значение (95 % ДИ)	Неделя 1–52 ***	3,9 P=0,024 (0,5; 7,3)	2,8 P=0,104 (-0,6; 6,2)	0,9 P=0,588 (-2,5; 4,3)
<i>Качество жизни согласно оценке по опроснику по контролю над астмой (S) (AQLQ-S+12)</i>				
Различие лечения	Неделя 26	0,156 P=0,003 (0,053; 0,260)	0,127 P=0,016 (0,023; 0,230)	0,085 P=0,103 (-0,017; 0,188)
P-значение (95 % ДИ)	Неделя 52	0,191 p< 0,001 (0,082; 0,299)	0,079 P=0,154 (-0,030; 0,187)	0,041 P=0,455 (-0,067; 0,148)

* МФ: мометазона фураат; САЛ/ФП: комбинация салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат.

** Пре-дозовый ОФВ₁: среднее для двух значений ОФВ₁, измеренных через 23 часа 15 минут и 23 часа 45 минут после вечернего применения препарата.

*** Средняя продолжительность терапии.

Начало действия

В исследовании PALLADIUM применение препарата Атектура Бризхалер обеспечивало быстрое начало бронходилатирующего действия в течение 5 минут после применения (см. таблицу 5.1.3–2).

Таблица 5.1.3–2 Начало действия на 1-й день на основании различия лечения по ОФВ₁ для разных временных точек исследования PALLADIUM

	Различие лечения на 1-й день
--	-------------------------------------

Атектура Бризхалер (средняя доза) по сравнению с МФ * (средняя доза)	
5 мин	152 мл **
15 мин	174 мл **
30 мин	185 мл **
Атектура Бризхалер (высокая доза) по сравнению с МФ * (высокая доза)	
5 мин	142 мл **
15 мин	162 мл **
30 мин	175 мл **
Атектура Бризхалер (высокая доза) по сравнению с САЛ/ФП * (высокая доза)	
5 мин	55 мл **
15 мин	44 мл **
30 мин	27 мл (p = 0,038)

* МФ: мометазона фуроат; САЛ/ФП: комбинация салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат.

** Значение P < 0,001.

Обострения

Таблица 5.1.3-0.3 Анализ конечных точек обострений

Конечная точка	Атектура Бризхалер по сравнению с МФ *		Атектура Бризхалер по сравнению с САЛ/ФП *
	Средняя доза (150/160 мкг 1р/сут) по сравнению со средней дозой (400 мкг 1р/сут)	Высокая доза (150/320 мкг 1р/сут) по сравнению с высокой дозой (400 мкг 2р/сут)	Высокая доза (150/320 мкг 1р/сут) по сравнению с высокой дозой (50/500 мкг 2р/сут)
Среднегодовая частота обострений астмы			
<i>Обострения средней тяжести и тяжелые</i>			

Среднегодовая частота	0,27 по сравнению с 0,56	0,25 по сравнению с 0,39	0,25 по сравнению с 0,27
Отношение рисков (ОР)	0,47	0,65	0,93
p-значение	p < 0,001	P=0,008	P=0,669
(95 % ДИ)	(0,35; 0,64)	(0,48; 0,89)	(0,67; 1,29)
<i>Тяжелые обострения</i>			
Среднегодовая частота	0,13 по сравнению с 0,29	0,13 по сравнению с 0,18	0,13 по сравнению с 0,14
Отношение рисков (ОР)	0,46	0,71	0,89
p-значение	p < 0,001	P=0,108	P=0,597
(95 % ДИ)	(0,31; 0,67)	(0,47; 1,08)	(0,58; 1,37)
<i>Общее количество всех обострений (легкие, средней тяжести и тяжелые)</i>			
Среднегодовая частота	0,48 по сравнению с 1,05	0,49 по сравнению с 0,74	0,49 по сравнению с 0,52
Отношение рисков (ОР)	0,46	0,67	0,95
p-значение	p < 0,001	P=0,002	P=0,681
(95 % ДИ)	(0,36; 0,59)	(0,52; 0,87)	(0,72; 1,23)

* МФ: мометазона фуруат; САЛ/ФП: комбинация салметерола ксинафоат/флутиказона пропionatoн.

Разные дозировки препарата Атектура Бризхалер 150/160 и 150/320 мкг также изучались как активные препараты сравнения в другом исследовании фазы III (IRIDIUM) в рамках программы клинических исследований применения комбинации индакатерол/гликопирроний/мометазона фуруат у взрослых пациентов с бронхиальной астмой. Для включения в это исследование все участники должны были иметь симптомы бронхиальной астмы и получать поддерживающую комбинированную терапию средней или высокой дозой ИКС и ДДБА на протяжении не менее чем 3х месяцев до включения в исследование. У всех пациентов в анамнезе в течение предшествующего года были обострения бронхиальной астмы, которые потребовали применения системных

кортикостероидов. Заранее предусмотренный объединенный анализ данных исследований IRIDIUM и PALLADIUM был проведен для сравнения применения препарата Атектура Бризхалер 150/320 мкг 1 раз в сутки с применением комбинации салметерол/флутиказон 50/500 мкг 2 раза в сутки для конечных точек: пре-дозовый ОФВ₁, результат по шкале ACQ-7 на неделе 26 и среднегодовая частота обострений. Результаты объединенного анализа показали, что Атектура Бризхалер улучшал пре-дозовый ОФВ₁ на 43 мл (95 % ДИ: 17;69; $p = 0,001$) и значение по шкале ACQ-7 на -0,091 балла (95 % ДИ: -0.153, -0,030; $p = 0,004$) на неделе 26 по сравнению с комбинацией салметерол/флутиказон. Также, согласно результатам объединенного анализа, Атектура Бризхалер снижал среднегодовую частоту обострений бронхиальной астмы средней тяжести и тяжелых на 22 % (ОР: 0,78; 95 % ДИ: 0,66, 0,93; $p = 0,006$), а также тяжелых обострений на 26 % (ОР: 0,74; 95 % ДИ: 0,61, 0,91; $p = 0,004$) по сравнению с комбинацией салметерол/флутиказон.

В продолжавшемся 12 недель исследовании QUARTZ оценивали применение препарата Атектура Бризхалер 150/80 мкг 1 раз в сутки ($N = 398$) с помощью устройства Бризхалер по сравнению с применением МФ 200 мкг 1 раз в сутки ($N = 404$). Все участники должны были иметь симптомы бронхиальной астмы и получать поддерживающую терапию низкой дозой ИКС (в комбинации с ДДБА или без них) на протяжении не менее чем 1 месяца до включения в исследование. На момент включения в исследование наиболее часто сообщалось о применении для контроля астмы низкой дозы ИКС (43 %) или комбинации ДДБА/низкая доза ИКС (56 %). Первичной конечной точкой исследования была демонстрация превосходства применения препарата Атектура Бризхалер 150/80 мкг 1 раз в сутки над применением МФ 200 мкг 1 раз в сутки, что оценивалось по среднему ОФВ₁ на неделе 12.

Применение МФ 80 мкг (низкая доза) в составе препарата Атектура Бризхалер 1 раз в сутки сопоставимо с применением МФ 200 мкг 1 раз в сутки (низкая доза) с помощью многодозового сухого порошкового ингалятора.

Применение препарата Атектура Бризхалер 150/80 мкг 1 раз в сутки обеспечивало статистически значимое улучшение пре-дозового ОФВ₁ на неделе 12 и результата по шкале опросника по контролю над астмой (ACQ-7) по сравнению с применением МФ 200 мкг 1 раз в сутки. Дополнительная информация представлена в таблице 5.1.3–4.

Таблица 5.1.3–4 Результаты для первичных вторичных конечных точек исследования QUARTZ на неделе 12

Конечные точки	Атектура Бризхалер, низкая доза (150/80 мкг 1р/сут) по сравнению с МФ *, низкая доза (200 мкг 1р/сут) Значение Р (95 % ДИ)
Функция легких	
ОФВ ₁ **	182 мл p< 0,001 (148; 217)
Среднее значение утренней ПСВ	27,2 л/мин p< 0,001 (22,1; 32,4)
Вечерняя ПСВ	26,1 л/мин p< 0,001 (21,0; 31,2)
Симптомы	
АСQ-7 (ключевая вторичная конечная точка)	-0,218 p< 0,001 (-0,293; -0,143)
Доля (в %) пациентов, которые достигли МКЗР с исходным результатом по шкале АСQ ≥ 0,5	75 % по сравнению с 65 % 1,69 P=0,001 (1,23; 2,33)
Среднее количество ежедневных доз препарата неотложной терапии	-0,26 p< 0,001 (-0,37; -0,14)
Доля (в %) дней, в которые не использовались препараты неотложной терапии	8,1 p< 0,001

	(4,3; 11,8)
Доля (в %) дней без симптомов	2,7 P=0,153 (-1,0; 6,4)
Доля (в %) ночей без пробуждений из-за обострений астмы	4,8 P=0,002 (1,8; 7,7)
Качество жизни согласно оценке по опроснику по контролю над астмой (S) (AQLQ-S+12)	0,149 p< 0,001 (0,064; 0,234)

* МФ: мометазона фуруат.

** Предозовый ОФВ₁: среднее для двух значений ОФВ₁, измеренных через 23 часа 15 минут и 23 часа 45 минут после вечернего применения препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После ингаляции препарата Атектура Бризхалер среднее время достижения максимальной концентрации индакатерола и мометазона фуруата в плазме крови составляли приблизительно 15 минут и 1 час соответственно.

На основании результатов исследования *in vitro* установлено, что доза каждого компонента, доставляемая в легкие при применении препарата Атектура Бризхалер, соответствует таковой при применении этих соединений по отдельности. После ингаляции препарата Атектура Бризхалер экспозиция индакатерола и мометазона фуруата в равновесном состоянии в плазме крови не отличалась от системной экспозиции индакатерола малеата или мометазона фуруата после их ингаляционного введения по отдельности.

После ингаляции препарата Атектура Бризхалер абсолютная биодоступность индакатерола составляла примерно 45 %, а мометазона фуруата — менее 10 %.

Индакатерол

Концентрация индакатерола повышалась при повторном применении препарата 1 раз в сутки. Равновесная концентрация вещества в крови (C_{ss}) достигалась в течение 12–14 дней. При ингаляционном введении в дозах 75 – 600 мкг один раз в сутки средний коэффициент

кумуляции индакатерола (т. е. $AUC_{0-24ч}$ на 14-й день по сравнению с 1-м днем) варьировал в диапазоне 2,9–3,8. Системная экспозиция является результатом всасывания индакатерола через легкие и ЖКТ: около 75 % системной экспозиции обеспечивалось всасыванием в легких и около 25 % — в ЖКТ.

Мометазона фуруат

Концентрация мометазона фуруата повышалась при повторном применении препарата 1 раз в сутки с помощью устройства Бризхалер. Равновесная концентрация вещества в крови достигалась в течение 12 дней. При ингаляционном введении в дозах 80 и 160 мкг один раз в сутки в составе препарата Атектура Бризхалер средний коэффициент кумуляции мометазона фуруата (т. е. $AUC_{0-24ч}$ на 14-й день по сравнению с $AUC_{0-24ч}$ в 1-й день) варьировал в диапазоне 1,61–1,71.

После перорального применения мометазона фуруата его расчетная абсолютная пероральная системная биодоступность была очень низкой (<2 %).

Распределение

Индакатерол

После внутривенной инфузии объем распределения (V_z) индакатерола варьировал в диапазоне 2,361–2,557 л, что указывает на значительное распределение препарата. В условиях *in vitro* примерно 94,1–95,3 % и 95,1–96,2 % индакатерола связывалось с белками сыворотки и плазмы крови человека соответственно.

Мометазона фуруат

После внутривенного болюсного введения объем распределения (V_d) составлял 332 л. Связь мометазона фуруата с белками плазмы крови в условиях *in vitro* была очень высокая и составляла 98–99 % при концентрациях 5–500 нг/мл.

Биотрансформация

Индакатерол

В исследовании по оценке всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ADME) после приема внутрь меченого радиоактивным изотопом индакатерола, неизмененный индакатерол является основным компонентом сыворотки крови и составляет приблизительно 1/3 от суточной AUC. Из всех метаболитов индакатерола в сыворотке крови наибольшее содержание было определено для гидроксилированного производного. В меньшем количестве обнаруживаются фенольный О-глюкуронид индакатерола и

гидроксилированный индакатерол. Кроме того, выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и продукты C- и N-дезалкилирования.

В ходе исследований *in vitro* было установлено, что изофермент UGT1A1 является единственным изоферментом UGT, метаболизирующим индакатерол до фенольного O-глюкуронида. После инкубации с рекомбинантными изоферментами CYP1A1, CYP2D6 и CYP3A4 были выявлены окислительные метаболиты. Это означает, что гидроксилирование индакатерола происходит преимущественно под действием изофермента CYP3A4. В дальнейшем в ходе исследований *in vitro* было установлено, что индакатерол является низкоафинным субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина (Р-gp). Согласно результатам исследований *in vitro*, метаболический клиренс индакатерола в основном происходит под влиянием изоформы UGT1A1. Однако, согласно результатам клинических исследований, в популяциях пациентов с разными генотипами изоформы UGT1A1, данный генотип не оказывает существенного влияния на системную экспозицию индакатерола.

Мометазона фуруат

Доставляемая при ингаляции доза мометазона фуруата, которая поступает и всасывается в ЖКТ, быстро метаболизируется до различных метаболитов. В плазме крови основные метаболиты присутствуют на необнаруживаемых уровнях. В микросомах печени человека метаболизм мометазона фуруата происходит под действием изофермента цитохрома Р-450 3А4 (изофермент CYP3A4).

Элиминация

Индакатерол

Количество неизмененного индакатерола, выделяющегося почками, как правило, составляло менее 2 % от доставляемой 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 почечный клиренс не играет значительной роли (примерно 2–6 % от системного клиренса) в системном выведении индакатерола.

После приема внутрь индакатерол выводился преимущественно через кишечник: в неизменном виде (54 % от доставляемой дозы) и в виде гидроксилированных метаболитов

(23 % от доставляемой дозы). Достигался полный баланс массы при более чем 90 % извлечении из экскретов.

Концентрация индакатерола в сыворотке крови снижается многофазно со средним значением конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) в диапазоне от 45,5 до 126 ч. Эффективный $T_{1/2}$, рассчитанный на основании кумуляции индакатерола после повторного применения, варьировал от 40 до 52 ч, что согласуется с установленным временем достижения равновесного состояния (12–14 дней).

Мометазона фуруат

После внутривенного болюсного введения средний конечный период полувыведения мометазона фуруата составляет около 4,5 часа. По результатам исследования с использованием меченого радиоактивного изотопа, после ингаляции мометазона фуруат выводится в основном через кишечник (74 %) и, в меньшей степени, с мочой (8 %).

Линейность/нелинейность

После однократного и многократного ингаляционного введения препарата Атектура Бризхалер 150/80 и 150/320 мкг здоровым добровольцам системная экспозиция мометазона фуруата увеличивалась пропорционально дозе. Менее пропорциональное увеличение системной экспозиции в равновесном состоянии было отмечено у пациентов с бронхиальной астмой в диапазоне доз от 150/80 до 150/320 мкг. Оценка дозозависимого увеличения экспозиции индакатерола не выполнялась, так как использовалась только одна их дозировка в препарате Атектура Бризхалер.

Особые группы пациентов

Результаты анализа фармакокинетики у пациентов с бронхиальной астмой после ингаляционного введения препарата Атектура Бризхалер указывали на отсутствие значимого влияния возраста, пола, массы тела, статуса курения, исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и исходного ОФВ1 на системную экспозицию индакатерола или мометазона фуруата.

Раса/этническая принадлежность

Существенных различий в общем системном воздействии (AUC) индакатерола и мометазона фуруата на пациентов японского происхождения и европеоидной расы не выявлено. По другим национальностям или расам фармакокинетических данных недостаточно.

Дети (младше 12 лет)

Препарат Атектура Бризхалер можно применять у детей (в возрасте 12 лет и старше) в тех же дозах, что и у взрослых. Безопасность и эффективность применения препарата Атектура Бризхалер у детей в возрасте младше 12 лет не установлена.

Нарушение функции почек

Из-за незначительного вклада почек в общее выведение индакатерола и мометазона фууроата из организма исследования влияния нарушений функции почек на системное воздействие этих препаратов не проводились.

Нарушение функции печени

Влияние нарушений функции печени на фармакокинетику индакатерола и мометазона фууроата не изучалось. Однако проводились исследования влияния его компонентов.

Индакатерол: у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не наблюдалось значимых изменений значений C_{max} или AUC индакатерола. Кроме того, не было отмечено различий в связывании с белками плазмы крови у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени и здоровых добровольцев. Исследования у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводились.

Мометазона фууроат: результаты исследования по оценке однократного применения ингаляционной формы мометазона фууроата в дозе 400 мкг у пациентов с легким ($n = 4$), умеренным ($n = 4$) и тяжелым ($n = 4$) нарушением функции печени указывают на то, что обнаруживаемые пиковые концентрации мометазона фууроата в плазме крови наблюдались только у одного или двух пациентов в каждой группе лечения (50–105 пкг/мл). По всей видимости, частота выявления пиковых концентраций в плазме крови увеличивается в зависимости от степени тяжести нарушения функции печени, однако количество зарегистрированных значений (нижний предел количественного определения составлял 50 пкг/мл) было невелико.

5.3. Данные доклинической безопасности

Информация о репродуктивной токсичности представлена в разделе 4.6.

Ниже представлена информация об *in vivo* исследованиях отдельных компонентов и комбинированных препаратов.

Комбинация индакатерола и мометазона фууроата

Результаты исследования токсичности в течение 13 недель, были преимущественно связаны с применением мометазона фууроата и являлись типичными фармакологическими эффектами глюкокортикоидов. Увеличение частоты сердечных сокращений, связанное с индакатеролом, было очевидным у собак при применении комбинации индакатерол/мометазона фууроат или индакатерола отдельно.

Индакатерол

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 глотки.

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. Все эти данные были получены при воздействии доз, существенно превышающих дозы для людей.

Мометазона фууроат

Все наблюдаемые эффекты характерны для соединений класса глюкокортикоидов и связаны с усилением фармакологического действия глюкокортикоидов.

При проведении стандартного набора *in vitro* и *in vivo* тестов мометазона фууроат не проявил генотоксической активности.

В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах ингаляционный мометазона фууроат не вызывал статистически значимого увеличения частоты развития опухолей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат/лактозы гидрат

Оболочка капсулы:

Желатин

Состав синих чернил:

Глазурь шеллак-45% в этаноле

FD&C синий 1 (бриллиантовый синий FCF) алюминиевый лак (28-31 %) (E133)

Спирт n-бутиловый

Пропиленгликоль (E1520)

Титана диоксид (E171)

Железа оксид черный (E172)

Спирт метилированный промышленный 74 О.П.

2-пропанол

Вода очищенная

Состав серых чернил:

Глазурь шеллак-45% (этерифицированная 20 %) в этаноле

Спирт n-бутиловый

Пропиленгликоль (E1520)

Титана диоксид (E171)

Железа оксид черный (E172)

Железа оксид желтый (E172)

Этанол

Метанол

Аммония гидроксид 28 % (E527)

Состав черных чернил:

Глазурь шеллак-45% (этерифицированная 20 %) в этаноле

Спирт n-бутиловый

Пропиленгликоль (E1520)

Железа оксид черный (E172)

2-пропанол

Этанол дегидратированный

Аммония гидроксид 28 % (E527)

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной упаковке для того, чтобы защитить от света и влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминий/поливинилхлорид (PA/ALU/PVC) и фольги алюминиевой печатной (PET/AL).

По 1 или 3 контурных упаковки и устройство для ингаляций (Бризхалер) вместе с инструкцией по медицинскому применению 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 или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

Не выбрасывайте (не выливайте) препараты в канализацию (водопровод).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария/ Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует 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

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№004391-РГ-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 19 февраля 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Атектура Бризхалер® доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <https://eec.eaeunion.org/>

ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СЕРТИФИЦИ
ПЕЧАТЬЮ

на 36 листе
ПАРАК / ЛИСТОВ
КҮНІ / ДАТА 2

