

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, 160 мкг + 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: будесонид + гликопиррония бромид + формотерол.

Каждая доставляемая доза (соответствует 1 высвобождению/ингаляции лекарственного препарата) содержит будесонид микронизированный 160 мкг, гликопиррония бромид микронизированный 9,0 мкг (в пересчете на гликопирроний 7,2 мкг), формотерола фумарата дигидрат микронизированный 5,0 мкг (в пересчете на безводный формотерола фумарат 4,8 мкг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированный.

Ингалятор:

Баллон с обжимным клапаном и индикатором доз, закрепленным на баллоне с помощью этикетки. Стрелка на индикаторе доз располагается справа от значения «120». Баллон снабжен распыляющим устройством белого цвета с защитным серым колпачком.

Содержимое баллона:

Порошок белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА показан в качестве поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, у которых не достигнут надлежащий контроль заболевания при терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и β_2 -адреномиметика длительного действия или комбинацией β_2 -адреномиметика длительного действия и антагониста мускариновых рецепторов длительного действия (информацию о влиянии на контроль симптомов и профилактику обострений см. в разделе 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая и максимальная доза составляет две ингаляции два раза в сутки (две ингаляции утром и две ингаляции вечером).

В случае пропуска дозы ее следует применить как можно скорее, а следующую дозу применить в обычное время. Не следует применять двойную дозу, чтобы компенсировать забытую дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Данный препарат можно применять в рекомендуемой дозе у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести. Также препарат в рекомендуемой дозе можно применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, но только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Данный препарат можно применять в рекомендуемой дозе у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Также препарат можно применять в рекомендуемой дозе у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, но только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Отсутствует опыт применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) по показанию ХОБЛ.

Способ применения

Для ингаляционного применения.

Подробные инструкции см. в листке-вкладыше – информация для пациента.

Пациентов следует обучить правильному применению ингалятора и рекомендовать внимательно ознакомиться с инструкцией по применению.

Примечание: необходимо инструктировать пациентов:

- Не использовать ингалятор, если содержащийся внутри пакета из ламинированной алюминиевой фольги осушитель (десикант), высыпался из пакетика. Для достижения

лучшего результата перед использованием ингалятор должен быть комнатной температуры.

- Подготовить ингалятор к использованию, встряхнув его и сделав 4 высвобождения препарата в воздух перед первым использованием или 2 высвобождения препарата, если ингалятор не использовали более 7 дней, после еженедельного промывания или если его роняли.

- Прополоскать рот водой после ингаляции дозы препарата для снижения риска развития орофарингеального кандидоза. После полоскания воду выплюнуть, не глотать.

Для обеспечения правильного применения препарата пациенты, которым сложно синхронизировать распыление с ингаляцией, могут использовать препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА со спейсером. Продемонстрирована совместимость со спейсером Аэрокамбер Плюс Флоу-Бу (Aerochamber Plus Flow-Vu) (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат не предназначен для лечения острых состояний

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА не показан для лечения острых эпизодов бронхоспазма или обострений ХОБЛ, т.е. в качестве экстренной терапии.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и при другой ингаляционной терапии, применение препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА может вызвать парадоксальный бронхоспазм с немедленным возникновением свистящего дыхания и одышки после применения дозы препарата, что может быть опасно для жизни. В таком случае лечение препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА следует прекратить и рассмотреть возможность альтернативной терапии.

Ухудшение состояния

Не рекомендуется резкое прекращение лечения препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА. Если пациент считает лечение неэффективным, несмотря на применение максимальной рекомендуемой дозы препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, необходимо обратиться за медицинской помощью. Увеличение частоты применения бронходилататоров короткого действия для облегчения симптомов указывает на ухудшение течения основного заболевания и требует пересмотра проводимой терапии. Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля симптомов ХОБЛ потенциально опасно для жизни, и пациенту

следует срочно пройти медицинское обследование. В данной ситуации следует рассмотреть возможность усиления терапии, например, назначение курса пероральных глюкокортикостероидов или лечения антибиотиками в случае присоединения инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

После применения антагонистов мускариновых рецепторов и симпатомиметиков, в том числе гликопиррония и формотерола, могут наблюдаться эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как нарушение сердечного ритма, например, фибрилляция предсердий и тахикардия. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с клинически значимыми неконтролируемыми и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечные аритмии и сердечная недостаточность тяжелой степени.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с установленным или подозреваемым удлинением интервала QTc (QTc > 450 мс для мужчин или > 470 мс для женщин) как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами.

Системные эффекты

Системные эффекты могут возникать при применении любых ингаляционных глюкокортикостероидов, особенно при применении препаратов в высоких дозах в течение длительного периода времени. Возникновение системных эффектов менее вероятно при ингаляционной глюкокортикостероидной терапии, чем при применении пероральных глюкокортикостероидов. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные черты, подавление функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому. Следует учитывать возможное влияние на минеральную плотность костной ткани, особенно у пациентов с факторами риска остеопороза, применяющих высокие дозы препарата в течение длительного периода. Исследования длительного применения ингаляционного будесонида у взрослых в суточной дозе 800 мкг (отмеренная доза) не показали значимого влияния на минеральную плотность костной ткани (см. раздел 5.1).

Нарушение зрения

Нарушение зрения может возникать при применении системных и местных глюкокортикостероидов. Если у пациента появляются такие симптомы, как нечеткость зрения или другие нарушения зрения, следует рассмотреть необходимость направления пациента к офтальмологу для оценки возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или редкие заболевания, такие как центральная серозная

хориоретинопатия, о которой сообщалось после применения системных и местных глюкокортикостероидов (см. раздел 4.8).

Перевод с пероральной терапии глюкокортикостероидами

Особое внимание следует уделять пациентам, которые переводятся с пероральных на ингаляционные глюкокортикостероиды, поскольку в течение длительного времени может сохраняться риск недостаточности функции надпочечников. Пациенты, которые ранее нуждались в применении высоких доз глюкокортикостероидов или получали длительное лечение ингаляционными глюкокортикостероидами в высоких дозах, также могут находиться в этой группе риска. В стрессовых ситуациях у таких пациентов могут проявиться признаки и симптомы недостаточности надпочечников. При стрессах или в случае планового хирургического вмешательства рекомендуется проводить дополнительную терапию системными глюкокортикостероидами.

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ, применяющих ингаляционные глюкокортикостероиды, наблюдалось увеличение частоты развития пневмонии, в том числе пневмонии, требующей госпитализации. Имеются некоторые доказательства увеличения риска развития пневмонии при повышении дозы стероидов, однако, это не было убедительно показано во всех исследованиях.

Отсутствуют убедительные клинические доказательства внутригрупповых различий в величине риска пневмонии между разными ингаляционными глюкокортикостероидами.

Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки таких инфекций совпадают с симптомами обострения ХОБЛ.

Факторами риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ являются курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела и ХОБЛ тяжелой степени.

Гипокалиемия

При терапии β_2 -адреномиметиками может возникать потенциально серьезная гипокалиемия. Это может привести к развитию нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Особую осторожность рекомендуется соблюдать у пациентов с тяжелой ХОБЛ, поскольку гипоксия может усиливать этот эффект. Гипокалиемия также может усиливаться при сопутствующем применении других лекарственных средств, которые могут вызывать гипокалиемию, таких как производные кантина, стероиды и диуретики (см. раздел 4.5).

Гипергликемия

Ингаляция высоких доз β_2 -адреномиметиков может вызвать повышение концентрации глюкозы в плазме крови. Поэтому во время лечения препаратом следует контролировать концентрацию глюкозы в крови в соответствии с принятыми руководствами для пациентов с сахарным диабетом.

Антихолинергическая активность

Вследствие антихолинергической активности препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА следует применять с осторожностью у пациентов с симптоматической гиперплазией предстательной железы, задержкой мочи или закрытоугольной глаукомой. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах острой закрытоугольной глаукомы, а также о необходимости прекратить применение препарата и немедленно обратиться к врачу в случае развития любого из этих признаков или симптомов.

Не рекомендуется одновременное применение препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА и других лекарственных препаратов, содержащих антихолинергические средства (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

Формальные фармакокинетические исследования препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у пациентов с нарушением функции почек не проводились. Поскольку гликопирроний выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Нарушение функции печени

Поскольку будесонид и формотерол главным образом выводятся путем метаболизма в печени, у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени можно ожидать увеличения экспозиции препарата.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 5.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Формальные исследования лекарственных взаимодействий препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА не проводились.

Лекарственные препараты для лечения ХОБЛ

Сопутствующее применение препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА с другими лекарственными препаратами, содержащими антихолинергик и/или агонист β_2 -адренорецепторов длительного действия, не изучалось и не рекомендуется.

Метаболические взаимодействия

Метаболизм будесонида главным образом опосредован изоферментом CYP3A4 (см. раздел 5.2). Ожидается, что одновременное применение препарата с мощными ингибиторами CYP3A, например, итраконазолом, кетоконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы и препаратами, содержащими кобицистат, увеличит риск развития системных нежелательных эффектов, поэтому такой комбинации следует избегать за исключением случаев, когда польза превышает повышенный риск развития системных глюкокортикостероидных нежелательных реакций, и в таких случаях следует осуществлять наблюдение за пациентами для выявления возможных системных глюкокортикостероидных нежелательных реакций. При краткосрочной терапии (1-2 недели) данное взаимодействие имеет ограниченную клиническую значимость, но должно привлекать внимание в случае длительной терапии мощным ингибитором CYP3A4.

Ограниченные данные о таком взаимодействии с высокими дозами ингаляционного будесонида указывают на то, что при применении итраконазола в дозе 200 мг один раз в сутки одновременно с ингаляционным будесонидом в однократной дозе 1000 мкг может значительно (в среднем, в четыре раза) повыситься его концентрация в плазме крови.

Поскольку гликопирроний выводится главным образом почками, возможны потенциальные взаимодействия с лекарственными препаратами, влияющими на механизмы почечной экскреции. *In vitro* гликопирроний является субстратом почечных транспортеров OAT2 и MATE1/2K. При оценке влияния циметидина, модельного ингибитора OAT2 и MATE1, на распределение ингаляционного гликопиррония при их совместном применении наблюдалось ограниченное увеличение общей системной экспозиции (AUC_{0-t}) на 22% и небольшое снижение почечного клиренса на 23%.

В терапевтически значимых концентрациях формотерол не ингибирует изоферменты CYP450 (см. раздел 5.2). В терапевтически значимых концентрациях будесонид и гликопирроний не ингибируют и не индуцируют изоферменты CYP450 (см. раздел 5.2).

Гипокалиемия, вызванная лекарственными препаратами

Сопутствующая терапия, включая производные ксантина, стероиды и диуретики, не относящиеся к калийсберегающим, может усиливать возможную исходную гипокалиемию (см. раздел 4.4). Гипокалиемия может увеличить предрасположенность к развитию аритмии у пациентов, принимающих сердечные гликозиды.

β -адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (включая глазные капли) могут ослаблять или ингибировать действие формотерола. Следует избегать совместного применения β -адреноблокаторов, кроме случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. При необходимости терапии β -адреноблокаторами предпочтение следует отдавать кардиоселективным β -адреноблокаторам.

Другие фармакодинамические взаимодействия

Сопутствующее применение хинидина, дизопирамида, прокаинамида, антигистаминных препаратов, ингибиторов моноаминоксидазы, трициклических антидепрессантов и фенотиазинов может удлинять интервал QT и повышать риск развития желудочковых аритмий. Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь могут снижать толерантность сердечной мышцы к β_2 -симпатомиметикам.

Сопутствующее лечение ингибиторами моноаминоксидазы, а также препаратами, обладающими подобными свойствами, такими как фуразолидон и прокарбазин, может вызвать развитие гипертензивных реакций.

Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов, одновременно получающих анестезию препаратами галогенированных углеводородов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у беременных женщин отсутствуют.

Данные по применению ингаляционного будесонида у более чем 2500 женщин в период беременности не указывают на повышение тератогенного риска, связанного с применением будесонида. Исследования у человека с применением однократных доз показали, что очень небольшое количество гликопиррония проникает через плацентарный барьер. Адекватные данные о применении формотерола или гликопиррония у беременных женщин отсутствуют.

Отсутствует опыт или доказательства проблем с безопасностью при применении пропеллента норфлурана (HFA-134a) у женщин во время беременности или в период грудного вскармливания. Однако исследования влияния HFA-134a на репродуктивную функцию и эмбриофетальное развитие у животных не выявили клинически значимых нежелательных эффектов.

Исследования репродуктивной токсичности препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у животных не проводились. Выявлено, что будесонид индуцирует эмбриофетальную токсичность у крыс и кроликов, что является класс-специфическим эффектом глюкокортикостероидов.

При очень высоких дозах/системной экспозиции формотерол вызывал имплантационную гибель плода, а также снижение массы тела при рождении и выживаемости в раннем постнатальном периоде, в то время как гликопирроний не оказывал значимого влияния на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

При беременности препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА следует применять только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

В исследовании клинической фармакологии было показано, что ингаляционный будесонид проникает в материнское молоко. Однако в крови ребенка, получающего грудное вскармливание, будесонид не был выявлен. На основе фармакокинетических параметров можно полагать, что концентрация в плазме крови ребенка достигает менее 0,17% от концентрации в плазме крови матери. Таким образом, не ожидается влияния будесонида на ребенка, мать которого применяет препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА в терапевтических дозах. Неизвестно, проникают ли гликопирроний или формотерол в материнское молоко. Сообщалось о проникновении гликопиррония и формотерола в грудное молоко у крыс.

Применение препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у кормящих грудью женщин возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка.

Фертильность

Исследования у крыс выявили незначительное снижение фертильности только при применении в дозах, превышающих максимальную экспозицию формотерола у человека (см. раздел 5.3). Будесонид и гликопирроний по отдельности не оказывали неблагоприятного влияния на фертильность у крыс. Маловероятно, что препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА при применении в рекомендуемой дозе будет влиять на фертильность у человека.

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

Исследования по оценке влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. На основании фармакологического профиля ожидается, что препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, головокружение является нечастым побочным эффектом, который необходимо учитывать при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Поскольку препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА содержит будесонид, гликопирроний и формотерол, при его применении могут возникать нежелательные реакции по типу и тяжести аналогичные реакциям, описанным для этих действующих веществ при их отдельном применении. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших данный препарат, были пневмония (4,6%), головная боль (2,7%) и инфекция мочевыводящих путей (2,7%).

В оценку безопасности в рамках программы опорных клинических исследований препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА были включены 639 пациентов с ХОБЛ, принимавших участие в одном 24-недельном исследовании функции легких и в долгосрочном продленном 28-недельном исследовании безопасности, а также 2144 пациента, принимавших участие в одном 52-недельном исследовании частоты обострений ХОБЛ. Кроме того, 2137 пациентов получали БГФ ДАИ 80/7,2/5,0 мкг (будесонид/гликопирроний/формотерола fumarate дигидрат в форме дозированного аэрозольного ингалятора) в 52-недельном исследовании частоты обострений ХОБЛ.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Табличный перечень нежелательных реакций составлен на основании опыта применения препарата в клинических исследованиях и опыта постмаркетингового применения.

Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте и системно-органным классам (СОК)

Системно-органный класс	Предпочтительный термин	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Кандидоз полости рта, пневмония	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Гиперчувствительность	Нечасто
	Ангионевротический отек	Частота неизвестна
<i>Эндокринные нарушения</i>	Признаки и симптомы системных эффектов глюкокортикостероидов, например, гипофункция надпочечников	Очень редко

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипергликемия	Часто
<i>Психические нарушения</i>	Тревожность, бессонница	Часто
	Депрессия, возбуждение, беспокойство, нервозность	Нечасто
	Нарушения поведения	Очень редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Часто
	Тремор, головокружение	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечеткость зрения (см. раздел 4.4), катаракта, глаукома	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Ощущение сердцебиения	Часто
	Стенокардия, тахикардия, нарушения сердечного ритма (например, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия)	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Дисфония, кашель	Часто
	Раздражение слизистой глотки, бронхоспазм	Нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Тошнота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кровоподтеки	Нечасто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Мышечные спазмы	Часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Инфекция мочевыводящих путей	Часто
	Задержка мочи	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Боль в груди	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Пневмония

В исследовании KRONOS продолжительностью 24 недели участвовали 1896 пациентов с ХОБЛ от среднетяжелой до очень тяжелой степени (средний постбронходилатационный ОФВ₁ при скрининге составлял 50% от должного, стандартное отклонение (СО) – 14%), из которых у 26% пациентов отмечалось обострение ХОБЛ в течение года до включения в исследование. Частота подтвержденных случаев пневмонии, зарегистрированных до 24 недели, составила 1,9% (12 пациентов) в группе препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА (n=639), 1,6% (10 пациентов) в группе гликопиррония/формотерола fumarата дигидрата (ГФФ ДАИ 7,2/5,0 мкг) (n=625), 1,9% (6 пациентов) в группе будесонида/формотерола fumarата дигидрата (БФФ ДАИ 160/5,0 мкг) (n=314) и 1,3% (4 пациента) в группе применения незаслепленного будесонида/формотерола fumarата дигидрата Турбухалер (БФФ ТБХ 200/6 мкг) (n=318). В исследовании KRONOS при применении препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА летальных исходов в связи с пневмонией не отмечено.

В исследовании ETHOS продолжительностью 52 недели участвовали 8529 пациентов (популяция безопасности) с ХОБЛ от среднетяжелой до очень тяжелой степени со среднетяжелыми или тяжелыми обострениями в анамнезе в течение предшествующих 12 месяцев (средний постбронходилатационный ОФВ₁ при скрининге составлял 43% от должного, СО – 10%). Частота подтвержденной пневмонии составила 4,2% (90 пациентов) в группе препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА (n=2144), 3,5% (75 пациентов) в группе будесонида/гликопиррония/формотерола fumarата дигидрата (БГФ ДАИ 80/7,2/5 мкг) (n=2124), 2,3% (48 пациентов) в группе ГФФ ДАИ 7,2/5,0 мкг (n=2125) и 4,5% (96 пациентов) в группе БФФ ДАИ 160/5,0 мкг (n=2136). В исследовании ETHOS в период терапии отмечено пять летальных исходов в связи с пневмонией (два случая в группе БГФ ДАИ 80/7,2/5 мкг, три случая в группе ГФФ ДАИ и ни одного случая в группе препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА может привести к усилению признаков и симптомов антихолинергического и/или β_2 -адренергического действия, наиболее частые из которых включают нечеткость зрения, сухость во рту, тошноту, мышечный спазм, тремор, головную боль, ощущение сердцебиения и систолическую гипертензию. При острой передозировке будесонида, даже в случае применения чрезмерных доз, не ожидается клинически значимых эффектов. При длительном применении препарата в чрезмерных дозах может проявиться системное действие глюкокортикостероидов.

Лечение

Опыт лечения передозировки препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА ограничен. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию с соответствующим мониторингом, при необходимости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; адренергические средства для ингаляционного введения; адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с глюкокортикоидами.

Код АТХ: R03AL11

Механизм действия

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА содержит глюкокортикостероид, будесонид, и два бронходилататора: гликопирроний, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (антихолинергик), и формотерол, агонист β_2 -адренорецепторов длительного действия.

Комбинация данных веществ с различными механизмами действия приводит к повышению эффективности в сравнении с применением любой двухкомпонентной терапии.

Будесонид после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие в дыхательных путях, снижая выраженность симптомов и частоту обострений ХОБЛ. При применении ингаляционного

будесонида отмечается меньше тяжелых нежелательных эффектов по сравнению с системными глюкокортикостероидами.

Гликопирроний является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия, который часто называют антихолинергиком. Основными мишенями антихолинергических средств являются мускариновые рецепторы, находящиеся в дыхательных путях. Гликопирроний обладает быстрым началом действия и схожим сродством к подтипам M1–M5 мускариновых рецепторов. В дыхательных путях бронходилатация достигается путем ингибирования M3-рецепторов гладкой мускулатуры. Данный антагонизм является конкурентным и обратимым. Подавление бронхосуживающего воздействия, вызванного метилхолином и ацетилхолином, было дозозависимым и длилось более 12 часов.

Формотерол является селективным β_2 -адреномиметиком, который после ингаляции приводит к быстрому и длительному расслаблению гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронходилатация достигается за счет непосредственного расслабления гладкой мускулатуры дыхательных путей вследствие повышения уровня циклического аденозинмонофосфата (АМФ) после активации аденилатциклазы. Бронходилатирующее действие дозозависимое и начинается в течение 1-3 минут после ингаляции. Продолжительность действия после однократной дозы составляет не менее 12 часов.

Вследствие различия плотности мускариновых и β_2 -адренорецепторов в центральных и периферических дыхательных путях антагонисты мускариновых рецепторов более эффективны в расслаблении центральных дыхательных путей, а агонисты β_2 -адренорецепторов – периферических дыхательных путей, таким образом применение комбинированной терапии может усиливать благоприятное воздействие на функцию легких.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА была оценена в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях в параллельных группах у пациентов с ХОБЛ от средней до очень тяжелой степени (ETHOS и KRONOS).

В исследовании ETHOS продолжительностью 52 недели (N=8588) препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА и комбинацию будесонид/гликопирроний/формотерола fumarата дигидрат (БГФ ДАИ) 80/7,2/5,0 мкг сравнивали с комбинацией гликопирроний/формотерола fumarата дигидрат (ГФФ ДАИ) 7,2/5,0 мкг и комбинацией будесонид/формотерола fumarата дигидрат (БФФ ДАИ) 160/5,0 мкг. Препараты применялись по две ингаляции два раза в сутки. Первичной конечной точкой являлась частота среднетяжелых или тяжелых обострений ХОБЛ.

Исследование ETHOS проводилось у пациентов с ХОБЛ от среднетяжелой до очень тяжелой степени (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) от $\geq 25\%$ до $< 65\%$ от должного) с одним или более среднетяжелыми или тяжелыми обострениями ХОБЛ в анамнезе в течение года до скрининга. Пациенты имели выраженные симптомы с оценкой ≥ 10 баллов по тесту оценки ХОБЛ (САТ) на фоне применения двух или более ингаляционных препаратов для поддерживающей терапии в течение не менее 6 недель до скрининга. В период скрининга средний постбронходилатационный ОФВ₁ от должного составил 43%. Средняя оценка по САТ-тесту составила 19,6 баллов. В общей сложности 81% пациентов получил терапию ингаляционными глюкокортикостероидами до скрининга.

В исследовании KRONOS продолжительностью 24 недели (N=1896) препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА сравнивали с комбинацией гликопирроний/формотерола fumarата дигидрат (ГФФ ДАИ 7,2/5,0 мкг), будесонид/формотерола fumarата дигидрат (БФФ ДАИ 160/5,0 мкг) и открытым активным препаратом сравнения Симбикорт Турбухалер 200/6 мкг (будесонид/формотерола fumarата дигидрат). Препараты применялись по две ингаляции два раза в сутки. В одной подгруппе пациентов терапия была продлена на 28 недель до 52 недель. Двумя первичными конечными точками в исследовании KRONOS являлись значение ОФВ₁ от момента времени 0 до 4 часов после применения препарата (площадь под фармацевтической кривой ОФВ₁ AUC₀₋₄) и изменение минимального ОФВ₁, измеряемого утром до применения препарата, относительно исходного значения в течение 24 недель.

Исследование KRONOS проводилось у пациентов с ХОБЛ от среднетяжелой до очень тяжелой степени (постбронходилатационный ОФВ₁ от $\geq 25\%$ до $< 80\%$ от должного), у которых оценка по САТ-тесту составляла ≥ 10 баллов на фоне применения двух или более ингаляционных препаратов для поддерживающей терапии в течение не менее 6 недель до скрининга. В период скрининга средний постбронходилатационный ОФВ₁ от должного составил 50%. Для включения в исследование KRONOS не требовалось наличия обострений в анамнезе в течение последних 12 месяцев, и приблизительно 26% пациентов сообщили об одном или более среднетяжелом/тяжелом обострении в предшествовавшем году. Средняя оценка по САТ-тесту составила 18,3 балла. В общей сложности 72% пациентов получали терапию ингаляционными глюкокортикостероидами до скрининга.

Влияние на частоту обострений – ETHOS

Частота среднетяжелых или тяжелых обострений

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА значительно снижал частоту среднетяжелых или тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 недель: на 24% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,69,

0,83; $p < 0,0001$) по сравнению с ГФФ ДАИ (частота: 1,08 против 1,42) и на 13% (95% ДИ: 0,79, 0,95; $p = 0,0027$) по сравнению с БФФ ДАИ (частота: 1,08 против 1,24).

Благоприятное влияние препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА на снижение частоты среднетяжелых или тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с ГФФ ДАИ наблюдалось у пациентов с исходным количеством эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/ мм^3 и у пациентов с исходным количеством эозинофилов в крови < 150 клеток/ мм^3 . Магнитуа снижения частоты среднетяжелых или тяжелых обострений ХОБЛ на фоне применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с ГФФ ДАИ увеличивалась с повышением уровня эозинофилов в крови.

Частота тяжелых обострений (т.е. приводящих к госпитализации или смерти)

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА значительно снижал частоту тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 недель на 20% (95% ДИ: 0,66, 0,97; $p = 0,0221$) по сравнению с БФФ ДАИ (частота: 0,13 против 0,16).

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА численно снижал частоту тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 недель на 16% (95% ДИ: 0,69, 1,03; $p = 0,0943$) по сравнению с ГФФ ДАИ (частота: 0,13 против 0,15).

Благоприятное влияние препарата на частоту обострений отмечалось у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой степени.

Влияние на частоту обострений – KRONOS

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА значительно снижал среднегодовую частоту среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ в течение 24 недель на 52% (95% ДИ: 0,37, 0,64; $p < 0,0001$) по сравнению с ГФФ ДАИ (скорректированная среднегодовая частота: 0,46 против 0,95).

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА численно снижал частоту среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ: на 18% (95% ДИ: 0,58, 1,17; $p = 0,2792$) по сравнению с БФФ ДАИ (скорректированная среднегодовая частота: 0,46 против 0,56) и на 17% (95% ДИ: 0,59, 1,18; $p = 0,3120$) по сравнению с препаратом Симбикорт Турбухалер (скорректированная среднегодовая частота: 0,46 против 0,55).

В подгруппе пациентов, получавших терапию в течение до 52 недель, влияние препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА на снижение частоты среднетяжелых/тяжелых обострений в целом соответствовало результатам, полученным в течение 24 недель терапии.

Частота тяжелых обострений была значительно ниже при терапии препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с ГФФ ДАИ (отношение частот [95% ДИ]: 0,36 [0,18, 0,70], нескорректированное значение $p = 0,0026$). Частота тяжелых обострений была численно

ниже у пациентов, получавших препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, по сравнению с БФФ ДАИ и препаратом Симбикорт Турбухалер.

Благоприятное влияние препарата на частоту обострений отмечалось у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой степени. Преимущество препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА в снижении частоты среднетяжелых или тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с ГФФ ДАИ наблюдалось у пациентов с исходным количеством эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/ мм^3 и у пациентов с исходным количеством эозинофилов в крови < 150 клеток/ мм^3 . Магнитуда снижения частоты среднетяжелых или тяжелых обострений ХОБЛ на фоне применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с ГФФ ДАИ увеличивалась с повышением уровня эозинофилов в крови.

Влияние на функцию легких

В обоих исследованиях препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА обеспечивал значимое улучшение функции легких (ОФВ_1) по сравнению с ГФФ ДАИ и БФФ ДАИ (см. таблицу 2). Улучшение функции легких сохранялось на протяжении 52 недель.

Увеличение ОФВ_1 на 100 мл или более отмечалось в течение 5 минут (медиана времени) после применения первой дозы в первый день во всех группах терапии, при этом изменение ОФВ_1 от исходного значения через 5 минут после получения дозы препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА составило 166 мл (ETHOS) и 175 мл (KRONOS).

В обоих исследованиях наблюдалось сопоставимое улучшение функции легких в подгруппах, сформированных в зависимости от возраста, пола, степени ограничения воздушного потока (умеренное, тяжелое и очень тяжелое) и предшествовавшего применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

Таблица 2. Влияние на функцию легких в течение 24 недель

Лечение	n	Минимальный ОФВ ₁ (мл)			ОФВ ₁ АУС ₀₋₄ (мл)			Максимальный ОФВ ₁ (мл)		
		Разница в сравнении с			Разница в сравнении с			Разница в сравнении с		
		ГФФ ДАИ ¹ (95% ДИ)	БФФ ДАИ ² (95% ДИ)	Симбикорт Турбухалер ³ (95% ДИ)	ГФФ ДАИ ¹ (95% ДИ)	БФФ ДАИ ² (95% ДИ)	Симбикорт Турбухалер ³ (95% ДИ)	ГФФ ДАИ ¹ (95% ДИ)	БФФ ДАИ ² (95% ДИ)	Симбикорт Турбухалер ³ (95% ДИ)
ETHOS										
БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА	747	43 мл (25, 60) p<0,0001	76 мл (58, 94) p<0,0001	н/п	49 мл (31, 66) p<0,0001	99 мл (82, 117) p<0,0001	н/п	51 (33, 69) p<0,0001	104 (86, 123) p<0,0001	н/п
KRONOS										
БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА	639	22 мл (4, 39) p=0,0139	74 мл (52, 95) p<0,0001	59 мл (38, 80) p<0,0001	16 мл (-6, 38) p=0,1448	104 мл (77, 131) p<0,0001	91 мл (64, 117) p<0,0001	17 мл (-6, 40) p=0,1425	105 мл (78, 133) p<0,0001	90 мл (62, 118) p<0,0001

¹ГФФ ДАИ (гликопирроний + формотерола fumarata дигидрат [7,2/5,0 мкг]) (n=625)

²БФФ ДАИ (будесонид + формотерола fumarata дигидрат [160/5,0 мкг]) (n=314)

³Симбикорт Турбухалер (будесонид + формотерола fumarata дигидрат [200/6 мкг]) (n=318)

Влияние на симптомы и качество жизни

В исследовании ETHOS препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА значительно уменьшал одышку в течение 24 недель (оценка с помощью транзитного индекса одышки [TDI]) по сравнению с ГФФ ДАИ (на 0,40 единиц; 95% ДИ: 0,24, 0,55; p<0,0001) и БФФ ДАИ (на 0,31 единиц; 95% ДИ: 0,15, 0,46; p<0,0001). На фоне применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА также отмечалось значимое улучшение состояния здоровья, обусловленного заболеванием (оценка по Респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия [SGRQ]), по сравнению с ГФФ ДАИ (улучшение: -1,62; 95% ДИ: -2,27, -0,97; p<0,0001) и БФФ ДАИ (улучшение: -1,38, 95% ДИ: -2,02, -0,73; p<0,0001). Наблюдаемые улучшения у пациентов, получавших терапию в течение до 52 недель, в целом соответствовали наблюдаемым в течение 24 недель терапии.

В исследовании KRONOS препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА значительно уменьшал одышку (оценка по TDI) в течение 24 недель по сравнению с препаратом Симбикорт Турбухалер (на 0,46 единиц; 95% ДИ: 0,16, 0,77; p=0,0031) и численно уменьшал одышку по сравнению с ГФФ ДАИ (на 0,18 единиц; 95% ДИ: -0,071, 0,43; p=0,1621) и БФФ ДАИ (на 0,24 единицы; 95% ДИ: -0,068, 0,54; p=0,1283). На фоне применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА также отмечалось улучшение состояния здоровья, обусловленного заболеванием (оценка по SGRQ), по сравнению с ГФФ ДАИ и БФФ ДАИ. Наблюдаемые улучшения у пациентов,

получавших терапию в течение до 52 недель, в целом соответствовали наблюдаемым в течение 24 недель терапии.

В исследовании ETHOS анализ пациентов, ответивших на терапию (пациентов, у которых достигнуто снижение оценки по SGRQ на ≥ 4 единицы по сравнению с исходным значением), показал, что значимо большая доля таких пациентов ($p < 0,0001$) отмечалась на фоне применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА (52,2%) в течение 24 недель по сравнению с ГФФ ДАИ (42,2%) и БФФ ДАИ (45,0%).

В исследовании KRONOS анализ пациентов, ответивших на терапию на основании оценки SGRQ, показал, что значимо большая доля таких пациентов отмечалась при применении препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА (47,3%) в течение 24 недель по сравнению с ГФФ ДАИ (41%; нескорректированное значение $p = 0,0348$), БФФ ДАИ (39,5%; нескорректированное значение $p = 0,0339$) и препаратом Симбикорт Турбухалер (39,5%; нескорректированное значение $p = 0,0321$).

Препараты неотложной помощи

В исследовании ETHOS препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА в период терапии значимо снижал применение препаратов неотложной помощи в течение 24 недель по сравнению с ГФФ ДАИ (разница между группами терапии: -0,51 ингаляции/сутки; 95% ДИ: -0,68, -0,34; $p < 0,0001$) и БФФ ДАИ (разница между группами терапии: -0,37 ингаляции/сутки; 95% ДИ: -0,54, -0,20; $p < 0,0001$). Снижение сохранялось в течение 52 недель. В исследовании KRONOS различия по сравнению с ГФФ ДАИ, БФФ ДАИ и БФФ ТБХ не были статистически значимыми.

Время до клинически значимого ухудшения

В исследовании KRONOS медиана времени до клинически значимого ухудшения была больше при применении препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА (13,5 недели) по сравнению с ГФФ ДАИ (12,2 недели), БФФ ДАИ (12,2 недели) и препаратом Симбикорт Турбухалер (12,2 недели).

Риск клинически значимого ухудшения был значимо ниже при терапии препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с БФФ ДАИ (ОР: 0,831; нескорректированное значение $p = 0,0276$) и препаратом Симбикорт Турбухалер (ОР: 0,811; нескорректированное значение $p = 0,0119$); численно более низкий риск клинически значимого ухудшения наблюдался при терапии препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с ГФФ ДАИ (ОР: 0,877; $p = 0,0593$).

Время до смерти

Период времени до смерти (от всех причин) был больше после терапии препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с ГФФ ДАИ и БФФ ДАИ.

Смерть от всех причин

В период исследования в группе терапии препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА доля пациентов с летальным исходом (смерть от всех причин) была меньше (1,3%) по сравнению с ГФФ ДАИ (2,3%) и БФФ ДАИ (1,6%).

В период исследования риск смерти (от всех причин) был значимо ниже в группе терапии препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с ГФФ ДАИ (ОР [95% ДИ]: 0,544 [0,340, 0,870], нескорректированное значение $p=0,0111$) и был численно ниже по сравнению с БФФ ДАИ (ОР [95% ДИ]: 0,782 [0,472, 1,296], $p=0,3401$). Схожие результаты отмечались при рассмотрении данных, полученных только на фоне терапии.

Опросник «Обострения хронической болезни легких» (ЕХАСТ)

В исследовании ETNOS препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА обеспечил значимое снижение среднего изменения общей оценки по опроснику ЕХАСТ, рассчитанного методом наименьших квадратов, относительно исходного значения в течение 52 недель по сравнению с ГФФ ДАИ (разница средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов: -1,14 балла; $p<0,0001$) и БФФ ДАИ (разница средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов: -1,04 балла; $p<0,0001$).

Оценка респираторных симптомов при ХОБЛ (E-RS)

В исследовании KRONOS препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА обеспечил значимое снижение среднего изменения общей оценки RS, рассчитанного методом наименьших квадратов, относительно исходного значения в течение 24 недель по сравнению с ГФФ ДАИ (-0,38 балла; нескорректированное значение $p=0,0430$); численное снижение наблюдалось при применении препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по сравнению с БФФ ДАИ (-0,16; $p=0,4790$) и препаратом Симбикорт Турбухалер (-0,16; $p=0,4923$).

Конечные точки в отношении минеральной плотности костной ткани и органа зрения

В исследовании KRONOS в подгруппе пациентов, получавших терапию вплоть до 52 недель, отмечена не меньшая безопасность препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по первичным конечным точкам в отношении минеральной плотности костной ткани и органа зрения в сравнении с ГФФ ДАИ.

5.2 Фармакокинетические свойства

Депозиция в легких

Исследование депозиции в легких при применении препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, проведенное у здоровых добровольцев, показало, что в среднем 38% номинальной дозы достигает легких после применения препарата с задержкой дыхания на 10 секунд. Соответствующее значение после применения препарата с задержкой дыхания на 3 секунды

составило 35%. Депозиция соответствовала ширине аэродинамического распределения частиц по размерам, при этом наблюдалась как центральная, так и периферическая депозиция.

Абсорбция

Будесонид

После ингаляционного введения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у пациентов с ХОБЛ максимальная концентрация (C_{\max}) будесонида достигалась в течение 20-40 минут. Равновесная концентрация достигается примерно через 1 день повторного применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, и степень экспозиции примерно в 1,3 раза выше, чем после применения первой дозы.

Гликопирроний

После ингаляционного введения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у пациентов с ХОБЛ C_{\max} гликопиррония достигалась в течение 6 минут. Равновесная концентрация достигается примерно через 3 дня повторного применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, и степень экспозиции примерно в 1,8 раза выше, чем после применения первой дозы.

Формотерол

После ингаляционного введения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у пациентов с ХОБЛ C_{\max} формотерола достигалась в течение 40-60 минут. Равновесная концентрация достигается примерно через 2 дня повторного применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, и степень экспозиции примерно в 1,4 раза выше, чем после применения первой дозы.

Влияние спейсера

Применение препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА со спейсером Аэрохамбер Плюс Флоу-Ву у здоровых добровольцев увеличивало общую системную экспозицию (измеряемую по AUC_{0-1}) будесонида и гликопиррония на 33% и 55% соответственно, при этом экспозиция формотерола оставалась без изменений. Однако наибольшее увеличение экспозиции при применении препарата со спейсером наблюдалось у пациентов с низкой экспозицией при применении препарата без спейсера (вероятнее всего, из-за ненадлежащей техники ингаляции).

Распределение

Будесонид

На основании анализа популяционной фармакокинетики расчетный кажущийся объем распределения будесонида в равновесном состоянии составляет 1200 л. Связывание будесонида с белками плазмы составляет приблизительно 90%.

Гликопирроний

На основании анализа популяционной фармакокинетики расчетный кажущийся объем распределения гликопиррония в равновесном состоянии составляет 5500 л. В диапазоне концентраций 2-500 нмоль/л связывание гликопиррония с белками плазмы составляло от 43% до 54%.

Формотерол

На основании анализа популяционной фармакокинетики расчетный кажущийся объем распределения формотерола в равновесном состоянии составляет 2400 л. В диапазоне концентраций 10-500 нмоль/л связывание формотерола с белками плазмы составляло от 46% до 58%.

Биотрансформация

Будесонид

Будесонид подвергается существенной биотрансформации (приблизительно 90%) при первом прохождении через печень с образованием метаболитов с низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов, 6 β -гидроксибудесонида и 16 α -гидроксипреднизолона, составляет менее 1% глюкокортикостероидной активности будесонида.

Гликопирроний

Согласно данным в литературе и результатам *in vitro* исследования на гепатоцитах человека, метаболизм играет незначительную роль в общей элиминации гликопиррония. Установлено, что CYP2D6 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме гликопиррония.

Формотерол

Основными путями метаболизма формотерола являются прямая глюкуронизация и O-деметилирование с последующей конъюгацией до неактивных метаболитов. Вторичные пути метаболизма включают деформилирование и конъюгацию с сульфатами. Установлено, что основными изоферментами, отвечающими за O-деметилирование, являются CYP2D6 и CYP2C.

Элиминация

Будесонид

Будесонид выводится путем метаболизма главным образом под действием изофермента CYP3A4. Метаболиты выводятся с мочой в неизменном виде или в конъюгированной форме. Незначительное количество неизменного будесонида было обнаружено в моче. Эффективный терминальный период полувыведения будесонида, установленный в анализе популяционной фармакокинетики, составил 5 часов.

Гликопирроний

После внутривенного введения 0,2 мг меченного радиоактивным изотопом гликопиррония 85% дозы выводилось с мочой в течение 48 часов после введения, небольшая часть радиоактивности также выводилась с желчью. Эффективный терминальный период полувыведения гликопиррония, установленный в анализе популяционной фармакокинетики, составил 15 часов.

Формотерол

Выведение формотерола изучалось у шести здоровых участников исследования после одновременного перорального и внутривенного введения меченного радиоактивным изотопом формотерола. В этом исследовании 62% радиоактивности, связанной с препаратом, выводилось с мочой, и 24% – с калом. Эффективный терминальный период полувыведения формотерола, установленный в анализе популяционной фармакокинетики, составил 10 часов.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, раса/этническая принадлежность и масса тела

Анализ популяционной фармакокинетики будесонида проводили на основе данных, полученных у 220 пациентов с ХОБЛ. Фармакокинетику будесонида наилучшим образом характеризует трехкомпартментная модель распределения с абсорбцией первого порядка. Типичный клиренс (CL/F) будесонида составил 122 л/ч.

Анализ популяционной фармакокинетики гликопиррония проводили на основе данных, полученных у 481 пациента с ХОБЛ. Фармакокинетику гликопиррония наилучшим образом характеризует двухкомпартментная модель распределения с абсорбцией первого порядка и линейным выведением. Типичный клиренс (CL/F) гликопиррония составил 166 л/ч.

Анализ популяционной фармакокинетики формотерола проводили на основе данных, полученных у 663 пациентов с ХОБЛ. Фармакокинетику формотерола наилучшим образом характеризует двухкомпартментная модель распределения с постоянной скоростью абсорбции первого порядка и линейным выведением. Типичный клиренс (CL/F) формотерола составил 124 л/ч.

Не требуется корректировать дозу препарата, исходя из влияния возраста, пола или массы тела на параметры фармакокинетики будесонида, гликопиррония и формотерола.

Не отмечено значительных различий общей системной экспозиции (AUC) всех трех действующих веществ среди здоровых японцев, китайцев и европейцев. В отношении других этнических групп или рас фармакокинетических данных недостаточно.

Пациенты пожилого возраста

На основании имеющихся данных коррекции дозы препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА пациентам пожилого возраста не требуется.

В подтверждающих исследованиях препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА по показанию ХОБЛ приняли участие 343 пациента в возрасте 65 лет и старше. Общих различий в безопасности или эффективности между данными пациентами и более молодыми пациентами не выявлено.

Нарушение функции печени

Исследования фармакокинетики препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Поскольку будесонид и формотерол главным образом подвергаются метаболизму в печени, у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени можно ожидать увеличения экспозиции препарата. Гликопирроний выводится из системного кровотока главным образом почками, поэтому не ожидается, что нарушение функции печени будет влиять на системную экспозицию.

Нарушение функции почек

Исследования по оценке влияния нарушения функции почек на фармакокинетику будесонида, гликопиррония и формотерола не проводились.

Влияние нарушения функции почек на экспозицию будесонида, гликопиррония и формотерола в течение до 24 недель оценивали в ходе анализа популяционной фармакокинетики. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) варьировала от 31 до 192 мл/мин, что соответствует диапазону функции почек от нарушения функции почек средней степени до отсутствия нарушения функции почек. Моделирование системной экспозиции (AUC_{0-12}) у пациентов с ХОБЛ с нарушением функции почек средней степени (pСКФ 45 мл/мин) показало, что AUC_{0-12} гликопиррония примерно на 68% выше по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальной функцией почек (pСКФ > 90 мл/мин). Не отмечено влияния функции почек на экспозицию будесонида или формотерола.

5.3. Данные доклинической безопасности

На основании доклинических данных, полученных в рамках стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности и канцерогенного потенциала, специфический риск для человека не выявлен.

В исследованиях будесонида, гликопиррония и формотерола у животных отмечалась схожая токсичность, независимо от того, вводились препараты в комбинации или по отдельности. Эффекты были связаны с фармакологическим действием или

незначительными адаптивными реакциями, обычно наблюдаемыми в исследованиях ингаляционной токсичности, и были дозозависимыми.

Исследования генотоксичности, канцерогенности или токсического действия на репродуктивную функцию с препаратом БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА не проводились.

В исследованиях репродуктивной функции у животных показано, что глюкокортикостероиды, такие как будесонид, вызывают пороки развития (расщелина нёба, пороки развития скелета). Однако эти экспериментальные результаты, полученные у животных, не существенны для человека при применении препарата в рекомендуемой дозе (см. раздел 4.6). Будесонид не продемонстрировал опухолеобразующего потенциала у мышей. У крыс наблюдалась повышенная частота развития гепатоцеллюлярных опухолей, что считают класс-специфическим эффектом у крыс после длительного воздействия глюкокортикостероидов.

В исследованиях репродуктивной функции у животных при применении формотерола наблюдалось незначительное снижение фертильности у самцов крыс при высокой системной экспозиции и имплантационная гибель плода, а также снижение выживаемости в раннем постнатальном периоде и массы тела при рождении при значительно более высокой системной экспозиции по сравнению с экспозицией, достигаемой при применении препарата в клинической практике. Незначительное увеличение частоты возникновения лейомиомы матки наблюдалось у крыс и мышей, получавших формотерол; данный эффект считается класс-специфическим эффектом у грызунов после длительного воздействия высоких доз агонистов β_2 -адренорецепторов.

В исследованиях репродуктивной функции у животных при применении гликопиррония отмечалось снижение массы плода крыс и кроликов, а также низкий прирост массы тела детенышей крыс перед прекращением лактации только при введении в очень высоких дозах по сравнению с дозами, применяемыми в клинической практике. В исследованиях у крыс и мышей продолжительностью 2 года доказательства канцерогенности не обнаружены.

Препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА содержит вспомогательные вещества 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и кальция хлорид, которые образуют высушенные по технологии пористые частицы, в жидком пропелленте норфлуране (HFA-134a) под давлением. Безопасность норфлурана (HFA-134a) была всесторонне оценена в доклинических исследованиях. 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и кальция хлорид имеют долгую историю безопасного применения у человека и являются одобренными в мире вспомогательными веществами. Кроме того, исследования токсичности при ингаляции препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА не выявили признаков токсичности, связанной со вспомогательными веществами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пористые частицы

1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин

Кальция хлорид

Норфлуран (HFA-134a)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия пакета – 3 месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Баллон не следует разбивать, прокалывать или сжигать, даже если он кажется пустым. Не использовать и не хранить вблизи источников тепла или открытого огня. Нельзя подвергать нагреванию выше 50 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10,7 г (120 доз) в ингалятор. По 1 ингалятору в пакет из ламинированной алюминиевой фольги, содержащий десикант. По 1 пакету с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке. Баллон не следует разбивать, прокалывать или сжигать, даже если он кажется пустым.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО

АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001229)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 19.09.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://eec.eaeunion.org/>