

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Имбраденид, 18 мкг, капсулы с порошком для ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиотропия бромид.

Каждая капсула содержит 18 мкг тиотропия бромида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с порошком для ингаляций.

Твердые капсулы ГПМЦ № 3, корпус и крышка прозрачные зеленовато-голубого цвета.

Содержимое капсулы: порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Имбраденид показан в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

При использовании препарата Имбраденид в виде ингаляций с помощью устройства для ингаляций рекомендуется применять одну капсулу в сутки в одно и то же время.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Пожилые пациенты должны принимать препарат Имбраденид в рекомендуемых дозах.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с нарушенной функцией почек могут применять препарат Имбраденид в рекомендуемых дозах. Однако требуется тщательное наблюдение за пациентами с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, получающими Имбраденид (как и в случае с другими препаратами, экскретирующимися в основном почками).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациенты с печеночной недостаточностью могут принимать препарат в рекомендуемых дозах.

Дети

Препарат противопоказан детям в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Ингаляционно.

Капсулы препарата глотать нельзя.

Инструкцию по применению устройства для ингаляций см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к атропину или его производным (например, ипратропию или окситропию) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (в частности, к лактозы моногидрату, который содержит молочный белок, вследствие дефицита лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции);
- I триместр беременности;
- дети до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Закрывтоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря.

Особые указания

Препарат Имбраденид, как бронходилататор, применяемый один раз в сутки для поддерживающего лечения, не должен использоваться в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма, т.е. в неотложных случаях.

После ингаляции порошка препарата Имбраденид могут развиваться немедленные реакции гиперчувствительности.

Ингаляция препарата может привести к бронхоспазму.

Пациентов с умеренной или выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) при применении препарата Имбраденид следует тщательно наблюдать, как это необходимо и в других случаях назначения лекарств, экскретирующихся преимущественно почками.

Пациенты должны быть ознакомлены с правилами использования капсул препарата Имбраденид. Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, зрительные ореолы и появление цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаз, конъюнктивальным застоем и отеком роговицы могут свидетельствовать об остром приступе закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту. Применение препаратов, вызывающих миоз, не является эффективным способом лечения в данном случае.

Препарат Имбраденид не следует применять чаще, чем один раз в день.

Капсулы препарата должны применяться только с устройством для ингаляций.

Вспомогательные вещества

В одной капсуле препарата содержится 5,4775 мг лактозы моногидрата. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможно применение тиотропия в комбинации с другими препаратами, обычно используемыми для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Совместное применение с длительнодействующими бета₂-агонистами, ингаляционными глюкокортикостероидами и их комбинациями не влияет на действие тиотропия.

Ограниченная информация о совместном применении с антихолинергическими препаратами получена из 2-х клинических исследований: разовое назначение одной дозы ипратропия бромида на фоне постоянного применения тиотропия бромида у пациентов с ХОБЛ (64 пациента) и у здоровых добровольцев (35 человек) не приводило к увеличению нежелательных реакций, изменению жизненных параметров и электрокардиограммы.

Однако постоянное совместное применение антихолинергических препаратов и тиотропия бромида не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании тиотропия при беременности у человека ограничены. В исследованиях на животных не получено указаний на прямое или опосредованное

неблагоприятное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, процесс родов или постнатальное развитие.

В качестве меры предосторожности предпочтительнее воздержаться от применения препарата Имбраденид во время беременности.

Лактация

Клинических данных о применении тиотропия у женщин, кормящих грудью, не имеется. В доклинических исследованиях были получены данные, указывающие на то, что небольшое количество тиотропия экскретируется в грудное молоко.

Препарат Имбраденид не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если только ожидаемая польза не превышает возможный риск для плода или ребенка.

Фертильность

Клинические данные о влиянии тиотропия бромиды на фертильность отсутствуют. Во время применения тиотропия бромиды в доклинических исследованиях отрицательного воздействия на фертильность не обнаружено.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Случаи головокружения и нечеткости зрения при приеме препарата могут оказывать такое влияние.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных нежелательных реакций могут быть следствием антихолинергических свойств препарата. Нежелательные реакции препарата были выявлены на основании данных, полученных при проведении клинических исследований и отдельных сообщений в течение пострегистрационного использования препарата.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны	нечасто	сыпь

иммунной системы	редко	крапивница, зуд, реакции гиперчувствительности, включая реакции немедленного типа
	частота неизвестна	ангионевротический отек*
Нарушения метаболизма и питания	частота неизвестна	дегидратация*
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головокружение
	редко	бессонница
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	нечеткое зрение
	редко	повышение внутриглазного давления, глаукома
Нарушения со стороны сердца	нечасто	мерцательная аритмия
	редко	тахикардия (включая наджелудочковую тахикардию), ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	дисфония, кашель, фарингиты
	редко	парадоксальный бронхоспазм, ларингиты, синуситы, носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	часто	сухость во рту, обычно легкой степени выраженности
	нечасто	кандидоз ротоглотки, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс
	редко	стоматит, гингивиты, глосситы; кишечная непроходимость, включая паралитический илеус, дисфагия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота неизвестна	кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	частота неизвестна	припухлость суставов*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами);

		дизурия
	редко	инфекции мочевыводящих путей

* В объединенной базе клинических исследований данные нежелательные реакции не были выявлены; отмечены лишь единичные сообщения о данных нежелательных реакциях при широком применении препарата, однако связь с м-холиноблокирующим действием тиотропия бромиды не доказана; частоту этих редких явлений трудно оценить.

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 на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

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, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[https:// www.roszdravnadzor.gov.ru/](https://www.roszdravnadzor.gov.ru/)

4.9. Передозировка

Симптомы

При применении высоких доз возможны проявления антихолинергического действия.

Однако системные антихолинергические нежелательные реакции не выявлялись после однократной ингаляционной дозы до 282 мкг тиотропия при приеме здоровыми добровольцами.

Билатеральный конъюнктивит в сочетании с сухостью во рту наблюдался у здоровых добровольцев после повторного приема однократной суточной дозы 141 мкг и исчезал при продолжении лечения. При исследовании, в котором изучался эффект многократных доз тиотропия у пациентов с ХОБЛ, получавших максимально 36 мкг препарата в течение 4 недель, сухость во рту была единственной нежелательной реакцией.

Острая интоксикация, связанная со случайным приемом капсул внутрь, маловероятна в связи с низкой биодоступностью препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие средства для ингаляционного введения, применяемые для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; антихолинергические средства.

Код АТХ: R03BB04

Механизм действия

Тиотропия бромид – антимускариновый препарат продолжительного действия, м-холиноблокатор, в клинической практике часто называемый антихолинергическим средством. Он обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от М₁ до М₅. Результатом ингибирования М₃-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 часов. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией от М₃-рецепторов, по сравнению с ипратропия бромидом. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид как N-четвертичное антихолинергическое средство оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных М-холиноблокирующих нежелательных реакций. Диссоциация от М₂-рецепторов происходит быстрее, чем от М₃. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Бронходилатация после ингаляции тиотропия бромида является следствием местного, а не системного эффекта.

Фармакодинамические эффекты

Было показано, что тиотропия бромид значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 секунду ОФВ₁, форсированную жизненную емкость легких ФЖЕЛ) спустя 30 минут после однократной дозы на протяжении 24 часов. Фармакодинамическое равновесие достигалось в течение первой недели, а выраженный бронходилатирующий эффект наблюдался на 3 день. Тиотропия бромид значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха, измеряемую пациентами.

Бронходилатирующий эффект тиотропия бромида, оцениваемый на протяжении года, не выявил проявлений толерантности.

Клиническая эффективность и безопасность

Тиотропия бромид значительно уменьшает одышку на протяжении всего периода лечения. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых

исследованиях было доказано, что тиотропия бромид значительно улучшал переносимость физической нагрузки по сравнению с плацебо.

Тиотропия бромид значительно снижает число обострений ХОБЛ и увеличивает период до момента первого обострения по сравнению с плацебо.

Тиотропия бромид значительно улучшает качество жизни. Это улучшение наблюдается на протяжении всего периода лечения.

Было показано, что тиотропия бромид значительно снижает количество случаев госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ, и увеличивает время до момента первой госпитализации. Также было показано, что тиотропия бромид приводит к стойкому увеличению ОФВ₁ после применения в течение 4-х лет без изменения темпов ежегодного снижения ОФВ₁.

Во время лечения наблюдается снижение риска смерти на 16 %.

По сравнению с приемом салметерола, применение тиотропия бромида увеличивает время до первого обострения (187 дней против 145), со снижением риска развития обострений на 17 % (отношение рисков 0,83; 95 % доверительный интервал [ДИ], от 0,77 до 0,90; $P < 0,001$). Также прием тиотропия бромида увеличивает время наступления первого тяжелого (требующего госпитализации) обострения (отношение рисков 0,72; 95 % ДИ от 0,61 до 0,85; $P < 0,001$) снижает ежегодное число среднетяжелых или тяжелых (требующих госпитализации) обострений (0,64 против 0,72; отношение рисков 0,89; 95 % ДИ от 0,83 до 0,96; $P = 0,002$), снижает ежегодное число тяжелых (требующих госпитализации) обострений (0,09 против 0,13; отношение рисков 0,73; 95 % ДИ от 0,66 до 0,82; $P < 0,001$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Тиотропий – четвертичное аммониевое соединение, умеренно растворимое в воде.

Абсорбция

При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия составляет 19,5 %, свидетельствуя о том, что фракция препарата, достигающая легких, высокобиодоступна. Тиотропий в растворе при приеме внутрь имеет абсолютную биодоступность, равную 2–3 %. Прием пищи не влияет на всасывание тиотропия. Максимальная концентрация тиотропия в плазме ($C_{\max}$) после ингаляции достигается через 5-7 минут. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме крови у пациентов с ХОБЛ составляет 12,9 пг/мл и быстро снижается. Это указывает на мультикомпарментный тип распределения препарата. На стадии динамического равновесия базальная концентрация тиотропия в плазме крови составляет 1,71 пг/мл.

Распределение

72 % от принятой дозы препарата связывается с белками плазмы и объем распределения равен 32 л/кг. Исследования показали, что тиотропий не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Степень биотрансформации незначительна. Это подтверждается тем, что после внутривенного введения препарата здоровым молодым добровольцам в моче обнаруживается 74 % неизменной субстанции. Тиотропий расщепляется неферментным способом до алкоголь-N-метилскопина и дитиенилгликолевой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

При исследованиях доказано, что препарат (< 20 % от дозы после внутривенного применения) метаболизируется цитохромом P450, этот процесс зависит от оксидации и последующей конъюгации с глутатионом с образованием различных метаболитов. Нарушение метаболизма может иметь место при использовании ингибиторов CYP 450 2D6 и 3A4 (хинидина, кетоконазола и гестодена). Таким образом, CYP 450 2D6 и 3A4 включаются в метаболизм препарата. Тиотропий даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует цитохром P450, 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, или 3A в микросомах печени человека.

Элиминация

Период полувыведения тиотропия после ингаляции варьирует от 27 до 45 часов. Общий клиренс при внутривенном введении здоровым молодым добровольцам составляет 880 мл/мин. Тиотропий после внутривенного введения в основном выводится почками в неизменном виде (74 %). После ингаляции сухого порошка на стадии динамического равновесия почечная экскреция составляет 7 % в сутки от дозы, оставшаяся невсосавшаяся часть выводится через кишечник. Почечный клиренс тиотропия превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о канальцевой секреции препарата. После длительного приема препарата однократно в сутки пациентами с ХОБЛ, фармакокинетическое равновесие достигается на 7 день, при этом не наблюдается аккумуляции в дальнейшем.

Почечная недостаточность

У пациентов с ХОБЛ и легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) ингаляционное применение тиотропия один раз в сутки на стадии динамического равновесия приводило к повышению значения AUC_{0-6} на 1,8 – 30 %. Значение C_{max} сохранялось таким же, как у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). У пациентов с ХОБЛ и среднетяжелыми или тяжелыми

нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) внутривенное введение тиотропия приводило к двукратному увеличению концентрации препарата в плазме (значение

$AUC_{0-4ч}$ увеличивалось на 82 %, а значение C_{max} увеличивалось на 52 %) по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальной функцией почек. Аналогичное повышение концентрации тиотропия в плазме отмечалось и после ингаляции сухого порошка.

Печеночная недостаточность

Предполагается, что печеночная недостаточность не будет оказывать значительного влияния на фармакокинетику тиотропия, так как тиотропий в основном выводится почками и с помощью неферментативного расщепления эфирных связей, с образованием метаболитов, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов наблюдается снижение почечного клиренса тиотропия (365 мл/мин у пациентов с ХОБЛ младше 65 лет, до 271 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 65 лет). Эти изменения не приводили к соответствующему увеличению значений площади под кривой «концентрация/время» $AUC_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$.

Линейность (нелинейность)

Тиотропий имеет линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне независимо от лекарственной формы препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Лактозы моногидрат 200

Лактозы моногидрат 201

Капсулы-ГПМЦ твердые №3 (корпус и крышка капсулы)

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Вода очищенная

Каррагинан

Хлорид калия

Тартразин

Бриллиантовый синий FCF

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из ПА/ПВХ/Ал и фольги алюминиевой печатной лакированной.

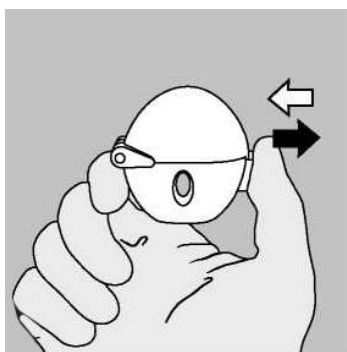
Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с устройством для ингаляций из акрилонитрилбутадиенстирола него и листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

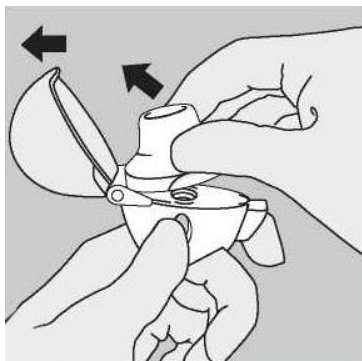
На пачку могут быть наклеены два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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

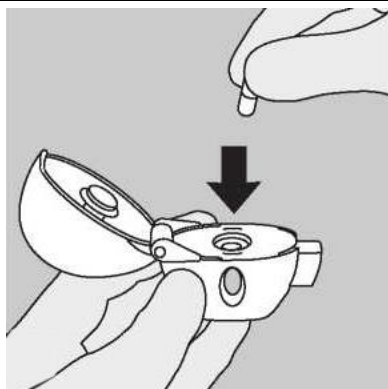
Инструкция по применению устройства для ингаляций



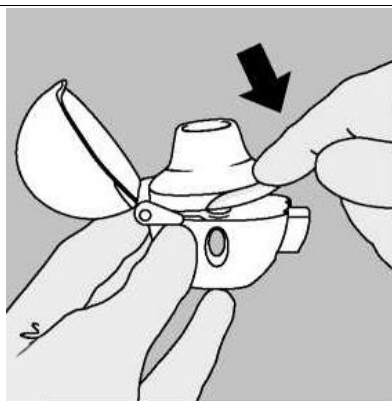
1. Откройте колпачок, нажав до конца на прокалывающую кнопку и затем отпустив ее.



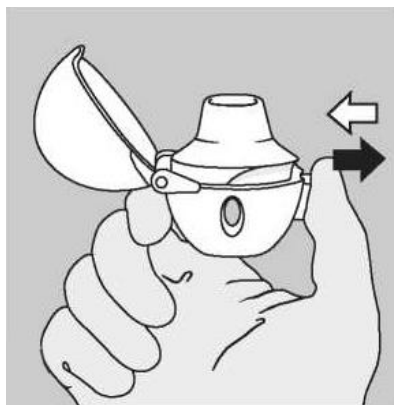
2. Полностью откройте колпачок, подняв его вверх.
Затем откройте мундштук, потянув его вверх.



3. Достаньте капсулу из блистера (непосредственно перед использованием) и положите ее в центральную камеру, как показано на рисунке. Не имеет значения, какой стороной капсула помещается в камеру.

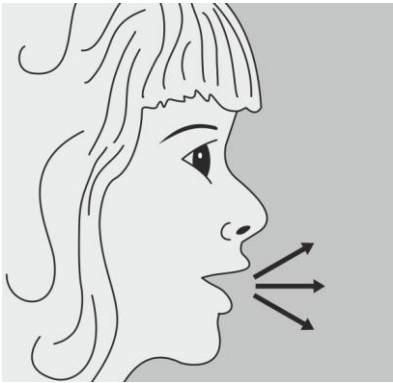
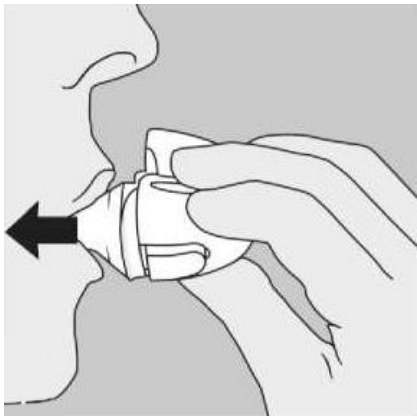
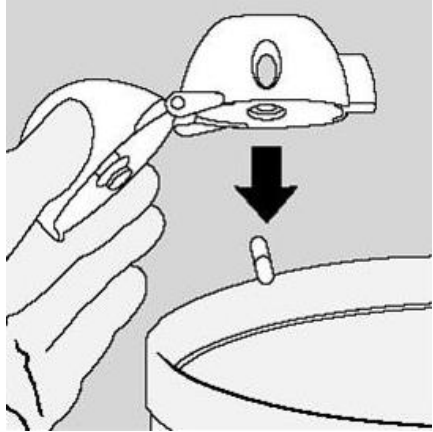


4. Плотно закройте мундштук до момента щелчка, колпачок оставьте открытым.



5. Держа устройство для ингаляций в строго вертикальном положении, нажмите прокалывающую кнопку только один раз до конца и затем отпустите.
Таким образом, образуется отверстие, через которое препарат высвобождается из капсулы во время вдоха.

Примечание. Следует выполнять следующие требования: не прокалывать капсулу более одного раза; соблюдать правила хранения; вынимать капсулу из блистера только непосредственно перед проведением ингаляции.

	6. Сделайте полный выдох. Внимание: никогда не выдыхайте в мундштук.
	7. Поместите мундштук в рот и плотно сожмите губы вокруг мундштука. Держа голову прямо, вдыхайте медленно и глубоко, но в то же время с достаточной силой, чтобы услышать или почувствовать вибрацию капсулы. Делайте вдох до полного заполнения легких; затем задержите дыхание насколько это возможно, одновременно вынимая мундштук изо рта. Продолжайте дышать спокойно. Повторите процедуры 6 и 7 до полного опустошения капсулы.
	8. После окончания процедуры ингаляции снова откройте мундштук. Достаньте и выбросьте использованную капсулу. Закройте мундштук и устройство для ингаляций колпачком.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джинатэк»

664048, Иркутская обл., г.о. город Иркутск, г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, стр. 184/1,
помещ. 1

Тел.: +7 (395) 255 44 77

Адрес электронной почты: o.danyushkina@ginatec.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Имбраденид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>