

პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

ბრიმიკა® ჯენუერი® 340 მიკროგრამი/12 მიკროგრამი, საინჰალაციო ფხვნილი

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

ერთი გამოთავისუფლებული დოზა (ინჰალატორის მუნდშტუკიდან გამოსული პრეპარატის რაოდენობა) შეიცავს 396 მკგ აკლიდინიუმის ბრომიდს (შეესაბამება 340 მკგ აკლიდინიუმს) და 11.8 მკგ ფორმოტეროლის ფუმარატის დიჰიდრატს. ეს შეესაბამება 400 მკგ აკლიდინიუმის ბრომიდის გაზომილ დოზას (შეესაბამება 343 მკგ აკლიდინიუმს) და 12 მკგ ფორმოტეროლის ფუმარატის დიჰიდრატის გაზომილ დოზას.

დამხმარე ნივთიერებები ცნობილი მოქმედებით

ერთი გამოთავისუფლებული დოზა შეიცავს დაახლოებით 11 მგ ლაქტოზას (მონოჰიდრატის სახით).

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხილეთ პარაგრაფში 6.1.

3. სამკურნალოწამლო ფორმა

საინჰალაციო ფხვნილი.

თეთრი ან თითქმის თეთრი ფერის ფხვნილი თეთრ ინჰალატორში დოზების ინდიკატორით და დოზირების ნარინჯისფერი ლილავით.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1 გამოყენების ჩვენება

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® განკუთვნილია შემანარჩუნებელი ბრონქოლიზური თერაპიისთვის მოზრდილ პაციენტებში, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფქოდ) სიმპტომების შესამსუბუქებლად.

4.2 დოზირების რეჟიმი და გამოყენების წესი

დოზირების რეჟიმი

რეკომენდებული დოზა შეადგენს ერთ ინჰალაციას ორჯერ დღე-ღამეში.

პრეპარატის მიღების გამოტოვების შემთხვევაში დოზა უნდა მიიღოს რაც შეიძლება სწრაფად, ხოლო შემდეგი დოზა უნდა მიიღოს ჩვეულებრივ დროს. არ მიიღოს პრეპარატის ორმაგი დოზა გამოტოვებულის საკომპენსაციოდ.

ხანდაზმული პირები

ხანდაზმულ პაციენტებში დოზის კორექტირება საჭირო არ არის (იხ. პარაგრაფი 5.2).

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმელების ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში დოზის კორექტირება საჭირო არ არის (იხ. პარაგრაფი 5.2).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში დოზის კორექტირება საჭირო არ არის (იხ. პარაგრაფი 5.2).

პედიატრიული პროფილის პაციენტები

ბავშვებსა და მოზარდებში (18 წლამდე) ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მკურნალობისთვის პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს.

გამოყენების წესი

ინჰალაციისთვის.

პაციენტებმა უნდა შეისწავლონ პრეპარატის სწორი გამოყენება, რადგან ინჰალატორი ჯენუერიი შეიძლება არ ფუნქციონირებდეს მათ მიერ ადრე გამოყენებული ინჰალატორების მსგავსად. მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტმა წაიკითხოს გამოყენების ინსტრუქცია ჩანართში. პირველი გამოყენების წინ გახსენით შეფუთვა და ამოიღეთ ინჰალატორი. გადააგდეთ შეფუთვა და საშრობი.

გამოყენების ინსტრუქცია იხილეთ პარაგრაფში 6.6.

4.3 უკუჩვენება

ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერების ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომელიც ჩამოთვლილია პარაგრაფში 6.1.

4.4 განსაკუთრებული მითითებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას

ასთმა

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერიი® არ უნდა იქნას გამოყენებული ასთმის დროს; პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® კლინიკური კვლევები ასთმის დროს არ ჩატარებულა.

პარადოქსული ბრონქოსპაზმი

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® რეკომენდებული დოზებით გამოყენების კლინიკურ კვლევებში არ აღინიშნებოდა პარადოქსული ბრონქოსპაზმი. თუმცა, პარადოქსული ბრონქოსპაზმი აღინიშნებოდა ინჰალაციური სხვა პრეპარატებით მკურნალობისას. მისი გამოვლენის შემთხვევაში, პრეპარატით მკურნალობა უნდა შეწყდეს და განხილული იქნას სხვა მკურნალობა.

არ არის განკუთვნილი სასწრაფო დახმარებისთვის

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერიი® არ გამოიყენება ბრონქოსპაზმის მწვავე შეტევების დროს.

ზემოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე

β₂-ადრენომიმეტიკებს შეუძლიათ გაზარდონ პულსის სიხშირე და არტერიული წნევა, ელექტროკარდიოგრამებზე (ეკგ) ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნა T კბილის გაბრტყელება, ST სეგმენტის დეპრესია და QTc ინტერვალის გახანგრძლივება. ასეთი ეფექტების გამოვლენის შემთხვევაში შეიძლება საჭირო გახდეს პრეპარატით მკურნალობის შეწყვეტა. პროლონგირებული მოქმედების β₂-ადრენომიმეტიკები სიფრთხილით გამოიყენება QTc ინტერვალის გახანგრძლივების სინდრომის მქონე პაციენტებში, ან QTc ინტერვალის გახანგრძლივების ანამნეზის შემთხვევაში, ან QTc ინტერვალზე გავლენის მქონე მკურნალობის შემთხვევაში (იხ. პარაგრაფი 4.5).

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® მიღების შემდეგ აღინიშნებოდა გულის არითმიები, წინაგულების ფიბრილაციისა და პაროქსიზმული ტაქიკარდიის ჩათვლით (იხ. პარაგრაფი 4.8). ამიტომ, ბრიმიკა® ჯენუერიი® სიფრთხილის ზომების დაცვით გამოიყენება პაციენტებში გულის არითმიით, გულის არითმიის ანამნეზით ან გულის არითმიის განვითარების რისკის ფაქტორებით.

სისტემური ეფექტები

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერიი® სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული პაციენტებში, რომლებსაც აწუხებთ მძიმე ხარისხის გულ-სისხლძარღვოვანი დაავადებები, კრუნჩხვითი აშლილობა, თირეოტოქსიკოზი და ფეოქრომოციტომა.

მაღალი დოზებით β₂-ადრენომიმეტიკების გამოყენებისას შეიძლება აღინიშნოს ისეთი მეტაბოლური ეფექტები, როგორიცაა ჰიპერგლიკემია და ჰიპოკალიემია. III ფაზის კლინიკური კვლევების პერიოდში სისხლში გლუკოზის შემცველობის მნიშვნელოვანი მომატება პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას იყო დაბალი (0,1%) და პლაცებოს მსგავსი. ჩვეულებრივ, ჰიპოკალიემია არის გარდამავალი და არ საჭიროებს ჩანაცვლებით თერაპიას. მძიმე ფქოდ-ის მქონე პაციენტებში ჰიპოკალიემია შეიძლება გაძლიერდეს ჰიპოქსიით და თანმხლები მკურნალობით (იხ. პარაგრაფი 4.5). ჰიპოკალიემიის დროს იზრდება გულის რიტმის დარღვევების განვითარების ალბათობა.

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® ანტიქოლინერგული მოქმედების გათვალისწინებით ის სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული პაციენტებში წინამდებარე ჯირკვლის სიმპტომური ჰიპერპლაზიით, შარდის შეკავებით ან დახურულკუთხოვანი გლაუკომით (მიუხედავად იმისა, რომ თვალბინიდან პრეპარატის პირდაპირი კონტაქტი ნაკლებსავარაუდოა). პირის ღრუს სიმშრალემ, რომელიც აღინიშნება ანტიქოლინერგული პრეპარატებით მკურნალობის დროს, გრძელვადიან პერსპექტივაში შეიძლება გამოიწვიოს კბილის კარიესი.

ლაქტოზის შემცველობა

მოცემული პრეპარატი არ უნდა დაინიშნოს პაციენტებში, რომელთაც აქვთ იშვიათი მემკვიდრეობითი პათოლოგია, რაც დაკავშირებულია გალაქტოზას აუტანლობასთან, ლაქტაზის სრულ დეფიციტთან ან გლუკოზა/გალაქტოზას შეწოვის დარღვევებთან.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც გამოიყენება ფქოდ-ის სამკურნალოდ

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება სხვა ანტიქოლინერგულ პრეპარატებთან ან/და პროლონგირებული მოქმედების β_2 -ადრენომიმეტიკებთან ერთად არ არის გამოკვლეული და არ არის რეკომენდებული.

მიუხედავად იმისა, რომ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® სამკურნალოდ ურთიერთქმედების *in vivo* კვლევები არ ჩატარებულა, ის გამოიყენებოდა ფქოდ-ის სამკურნალო სხვა პრეპარატებთან, მათ შორის ხანმოკლე მოქმედების β_2 -ადრენერგულ ბრონქოლიზურ საშუალებებთან, მეთილქსანტინებთან, ასევე პერორალურ და საინჰალაციო სტეროიდებთან ერთად, ამ შემთხვევაში, სამკურნალოდ ურთიერთქმედების კლინიკური ნიშნები არ გამოვლენილა.

ჰიპოკალიემიის მკურნალობა

მეთილქსანტინის წარმოებულებთან, სტეროიდებთან ან კალიუმის არა შემანარჩუნებელ დიურეზებთან კომბინირებული გამოყენებისას შეიძლება გაძლიერდეს β_2 -ადრენომიმეტიკების შესაძლო ჰიპოკალიემიური მოქმედება, ამიტომ მათი ერთდროულად გამოყენებისას რეკომენდებულია სიფრთხილის ზომების დაცვა (იხ. პარაგრაფი 4.4).

β -ადრენობლოკერები

β -ადრენობლოკერებს შეუძლია შეასუსტოს β_2 -ადრენომიმეტიკების ეფექტი ან მოახდინოს ანტაგონისტური ზემოქმედება. თუ β -ადრენობლოკერების მიღება აუცილებელია (თვალის

წვეთების ჩათვლით), უპირატესობა ენიჭება კარდიოსელექციური ბეტა-ადრენობლოკერების გამოყენებას, თუმცა მათი გამოყენებაც საჭიროა სიფრთხილით.

სხვა ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს პაციენტებში, რომლებიც იღებენ QTc ინტერვალის გამახანგრძლივებელ პრეპარატებს (მონოამინოოქსიდაზას ინჰიბიტორები, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ანტიჰისტამინური პრეპარატები ან მაკროლიდები), ვინაიდან პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერი® შემადგენლობაში შემავალი ფორმოტეროლის მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე შეიძლება გააძლიეროს ამ სამკურნალო საშუალებებმა. QTc ინტერვალის გამახანგრძლივებელი პრეპარატები დაკავშირებულია პარკუჭოვანი არითმიების განვითარების რისკის მომატებასთან.

მეტაბოლური ურთიერთქმედება

in vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ აკლიდინიუმი თერაპიული დოზით ან მისი მეტაბოლიტები არ შედის ურთიერთქმედებაში სამკურნალო საშუალებებთან, რომლებიც წარმოადგენს გლიკოპროტეინი P-ს (P-გპ) სუბსტრატებს, ან სამკურნალო საშუალებებთან, რომლებიც მეტაბოლიზდება ციტოქრომი P450 (CYP450) ფერმენტის და ესტერაზების საშუალებით. ფორმოტეროლი თერაპიული კონცენტრაციით არ აინჰიბირებს CYP450-ის ფერმენტებს (იხ. პარაგრაფი 5.2).

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა

ორსულებაში პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერი® გამოყენების მონაცემები არ არსებობს.

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ფეტოტოქსიკურობა აღინიშნა მხოლოდ ისეთი დოზების შემთხვევაში, რაც ადამიანისთვის განკუთვნილ აკლიდინიუმის მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე მნიშვნელოვნად მაღალია; ასევე, არასასურველი რეაქციები აღინიშნა ფორმოტეროლით ჩატარებულ რეპროდუქციული ფუნქციის კვლევებში, სისტემური ზემოქმედების ძალიან მაღალი დონის შემთხვევაში (იხ. პარაგრაფი 5.3).

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® ორსულობის დროს უნდა იქნას გამოყენებული მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მოსალოდნელი სარგებელი აჭარბებს პოტენციურ რისკს.

ძუძუთი კვება

ცნობილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა აკლიდინიუმი (ან/და მისი მეტაბოლიტები) ან ფორმოტეროლი დედის რძეში. ვინაიდან ვირთაგვებზე ჩატარებული ყველა კვლევით ნაჩვენებია, რომ აკლიდინიუმის (ან/და მისი მეტაბოლიტების) და ფორმოტეროლის მცირე რაოდენობა გამოიყოფა დედის რძეში, პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერი® გამოყენება ძუძუთი

კვების პერიოდში განიხილება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ დედისთვის მოსალოდნელი სარგებელი აღემატება ნებისმიერ პოტენციურ რისკს ჩვილისთვის.

ფერტილობა

ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევებით ნაჩვენებია ფერტილობის მცირე დაქვეითება აკლიდინიუმის და ფორმოტეროლის მხოლოდ ადამიანისთვის განკუთვნილ მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე ძალიან მაღალი დოზების შემთხვევაში (იხ. პარაგრაფი 5.3). მიუხედავად ამისა, ნაკლებად სავარაუდოდ ითვლება, რომ რეკომენდებული დოზით დანიშნული პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® ზემოქმედებას ახდენს ადამიანის ფერტილობაზე.

4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® არ ახდენს გავლენას ან უმნიშვნელო გავლენას ახდენს სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე. არამკვეთრი მხედველობის ან თავბრუსხვევის გამოვლენა შეიძლება გავლენას ახდენდეს სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე.

4.8 არასასურველი რეაქციები

უსაფრთხოების პროფილი დაფუძნებულია პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® და მისი ცალკეული კომპონენტების გამოყენებისას მიღებულ გამოცდილებაზე.

უსაფრთხოების საერთო პროფილი

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® გამოყენების უსაფრთხოების კვლევის გამოცდილება მოიცავს 12 თვემდე კლინიკური კვლევების პერიოდს (გამოყენება რეკომენდებული თერაპიული დოზით) და რეგისტრაციის შემდგომი დაკვირვების გამოცდილებას.

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® გამოყენებასთან დაკავშირებული არასასურველი რეაქციები იყო მისი ცალკეული კომპონენტების გამოყენებასთან დაკავშირებული რეაქციების მსგავსი. ვინაიდან პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® შეიცავს აკლიდინიუმს და ფორმოტეროლს, არასასურველი რეაქციები და მათი სიმძიმის ხარისხი, რომლებიც ცნობილია თითოეულ კომპონენტთან დაკავშირებით, მოსალოდნელია პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერთან® დაკავშირებით.

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® გამოყენებისას ყველაზე ხშირ არასასურველ რეაქციას წარმოადგენს ნაზოფარინგიტი (7,9%) და თავის ტკივილი (6,8%).

არასასურველი რეაქციების შემაჯამებელი ცხრილი

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® კლინიკური შემუშავების პროგრამა ჩატარდა საშუალო ან მძიმე ხარისხის ფქოდ-ის მეორე პაციენტებში. საერთო ჯამში 1222 პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® დოზით 340 მკგ/12 მკგ. არასასურველი რეაქციების სიხშირის მიღებული მაჩვენებლები დაფუძნებულია ავადობის საერთო მაჩვენებლებზე, რომლებიც გამოვლინდა პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® 340 მკგ/12 მკგ გამოყენებისას, არანაკლებ ექვსთვიანი ხანგრძლივობის III ფაზის რანდომიზებული, პლაცებოკონტროლირებული, კლინიკური კვლევების შემაჯამებელი ანალიზის, მისი ცალკეული კომპონენტების გამოყენების გამოცდილების შედეგად, ან მიღებულია რეგისტრაციის შემდგომი კვლევების შედეგად.

არასასურველი რეაქციების გამოვლენის სიხშირე განისაზღვრა შემდეგი წესით: ძალიან ხშირად ($\geq 1/10$), ხშირად ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), ზოგჯერ ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), იშვიათად ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), ძალიან იშვიათად ($< 1/10000$) და სიხშირე უცნობია (არსებული მონაცემების საფუძველზე შეფასება შეუძლებელია).

ორგანოთა სისტემების კლასები	უპირატესი ტერმინი	სიხშირე
ინფექციები და პარაზიტული დაავადებები	ნაზოფარინგიტი საშარდე გზების ინფექციები სინუსიტი კბილის აბსცესი	ხშირად
დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ	ჰიპერმგრძნობელობა	იშვიათად
	ანგიონევროზული შემუპება ანაფილაქსიური რეაქცია	უცნობია
დარღვევები ნივთიერებათა ცვლისა და კვების მხრივ	ჰიპოკალიემია	ზოგჯერ
	ჰიპერგლიკემია	ზოგჯერ
ფსიქიკური აშლილობები	უძილობა, შფოთვის შეგრძნება	ხშირად
	აგზნება	ზოგჯერ
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ	თავის ტკივილი თავბრუსხვევა ტრემორი	ხშირად
	დისგევზია	ზოგჯერ
დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ	მხედველობის ველის დაბინდვა	ზოგჯერ

დარღვევები გულის მხრივ	გულის არითმია, წინაგულების ფიბრილაციისა და პაროქსიზმული ტაქიკარდიის ჩათვლით ტაქიკარდია QTc ინტერვალის გახანგრძლივება ელექტროკარდიოგრამაზე გულისცემის შეგრძნება სტენოკარდია	ზოგჯერ
დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულ-მკერდისა და შუასაყარის ორგანოების მხრივ	ხველა	ხშირად
	დისფონია ყელის გაღიზიანება	ზოგჯერ
	ბრონქოსპაზმი, მათ შორის პარადოქსული	იშვიათად
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	დიარეა გულისრევა პირის ღრუს სიმშრალე	ხშირად
	სტომატიტი	ზოგჯერ
დარღვევები კანისა და კანქვეშა უჯრედის მხრივ	გამონაყარი ქავილი	ზოგჯერ
დარღვევები ჩონჩხის მუსკულატურის, ძვლებისა და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ	მიალგია კუნთების სპაზმი	ხშირად
დარღვევები თირკმელების და საშარდე გზების მხრივ	შარდის შეკავება	ზოგჯერ
ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები	სისხლში კრეატინფოსფოკინაზას დონის მომატება	ხშირად
	არტერიული წნევის მომატება	ზოგჯერ

შეტყობინება საექვო არასასურველი რეაქციების შესახებ

პრეპარატის რეგისტრაციის შემდეგ საექვო არასასურველი რეაქციების შესახებ შეტყობინება ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. ეს გვამღევს შესაძლებლობას გავაგრძელოთ დაკვირვება „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით. ჯანდაცვის მუშაკებს მოეთხოვებათ შეტყობინების გაგზავნა ნებისმიერი საექვო არასასურველი რეაქციის შესახებ შეტყობინებათა ეროვნული სისტემის საშუალებით.

4.9 დოზის გადაჭარბება

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® დოზის გადაჭარბებისას საჭირო ღონისძიებების შესახებ ინფორმაცია ძალიან შეზღუდულია. პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® მაღალი დოზებით გამოყენებისას შეიძლება გაძლიერდეს ანტიქოლინერგული ან/და β_2 -ადრენერგული მოქმედების ობიექტური და სუბიექტური სიმპტომები; ამ სიმპტომებიდან ყველაზე ხშირია მხედველობის ველის დაბინდვა, სიმშრალე პირის ღრუში, გულისრევა, კუნთების კრუნჩხვები, ტრემორი, თავის ტკივილი, გულისცემა და არტერიული ჰიპერტენზია.

დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში უნდა შეწყდეს პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება. ნაჩვენებია შემანარჩუნებელი და სიმპტომური მკურნალობა.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: სასუნთქი გზების ობსტრუქციული დაავადებების სამკურნალო საშუალებები, ადრენერგული საშუალებები ანტიქოლინერგულ საშუალებებთან კომბინაციაში, ათქ კოდი: R03AL05.

მოქმედების მექანიზმი

პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერიის® შეიცავს ორ ბრონქოლიზურ საშუალებას: აკლიდინიუმს - პროლონგირებული მოქმედების მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტს (ასევე ცნობილია, როგორც ქოლინოლიზური საშუალება) და ფორმოტეროლს - პროლონგირებული მოქმედების β_2 -ადრენომიმეტიკს. მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმის მქონე ამ ორი ნივთიერების კომბინაციით მიიღება ადიტიური ეფექტი, თითოეული კომპონენტის ცალკე გამოყენებისგან განსხვავებით. ცენტრალურ და პერიფერიულ სასუნთქ გზებში მუსკარინული რეცეპტორებისა და β_2 -ადრენორეცეპტორების სხვადასხვა სიმკვრივის შედეგად, მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტები უნდა იყოს უფრო ეფექტიანი ცენტრალური სასუნთქი გზების მოდუნებაში, მაშინ, როდესაც β_2 -ადრენომიმეტიკები უფრო ეფექტიანად უნდა ადუნებდეს პერიფერიულ სასუნთქ გზებს; კომბინირებულ თერაპიაში ცენტრალური და პერიფერიული სასუნთქი გზების მოდუნება შეიძლება ხელს უწყობდეს დადებით ზემოქმედებას ფილტვების ფუნქციაზე. დამატებითი ინფორმაცია ამ ორი ნივთიერების შესახებ წარმოდგენილია ქვემოთ.

აკლიდინიუმი წარმოადგენს მუსკარინული რეცეპტორების კონკურენტულ, სელექციურ ანტაგონისტს, M_3 -რეცეპტორებზე განთავსების უფრო ხანგრძლივი დროით, ვიდრე M_2 -რეცეპტორებზე. M_3 -რეცეპტორები წარმოადგენს შუამავალს სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის შეკუმშვისას. შესუნთქული აკლიდინიუმის ბრომიდი მოქმედებს ადგილობრივად ფილტვებში, სასუნთქი გზების გლუვი კუნთების M_3 -რეცეპტორების ბლოკირებით და ბრონქოდილატაციის გამოწვევით. ასევე დადასტურებულია, რომ აკლიდინიუმი დადებით გავლენას ახდენს ფქოდ-ის მქონე პაციენტებში სიმპტომების

შემსუბუქების, ამ დაავადებისთვის დამახასიათებელი ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესების, გამწვავების სიხშირის შემცირების და ფიზიკური დატვირთვის გაზრდის მიმართ. აკლიდინიუმის ბრომიდი სწრაფად იშლება პლაზმაში, ამიტომ სისტემური ანტიქოლინერგული გვერდითი მოქმედების სიხშირე არის დაბალი.

ფორმოტეროლი – β_2 -ადრენორეცეპტორების მძლავრი სელექციური აგონისტია. ბრონქოდილატაცია ხდება სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის უშუალო მოდუნებით ციკლური ამფ-ის შემცველობის მომატების შედეგად, რაც განპირობებულია ადენილატციკლზას აქტივაციით. ფილტვების ფუნქციის გაუმჯობესების გარდა ასევე დადასტურებული იყო, რომ ფორმოტეროლი ასუსტებს ფქოდ-ის სიმპტომებს და ზრდის ფქოდ-ის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხარისხს.

ფარმაკოდინამიკური მოქმედება

ეფექტიანობის კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პრეპარატი ბრიმიკა® ჯენუერი® უზრუნველყოფს ფილტვების ფუნქციის კლინიკურად მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას (ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობის გაზომვისას პირველ წამში [ფამ₁]) მიღებიდან 12 საათზე მეტი დროის განმავლობაში.

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® შეყვანისას აღინიშნებოდა მოქმედების სწრაფად დაწყება პირველი შესუნთქვიდან 5 წუთის განმავლობაში, პლაცებოსთან შედარებით ($p < 0.0001$). პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® მოქმედების დაწყება შედარებული იყო სწრაფად მოქმედი β_2 -ადრენომიმეტიკის 12 მკგ ფორმოტეროლის გამოყენების ეფექტთან. მაქსიმალური ბრონქოლიზური მოქმედება (ფამ₁-ის პიკი) საწყის მნიშვნელობასთან შედარებით გამოვლინდა პირველივე დღიდან (304 მლ) და შენარჩუნდა მკურნალობის ექვსთვიანი პერიოდის განმავლობაში (326 მლ).

გულის ელექტროფიზიოლოგია

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი ეკგ-ს პარამეტრებზე არ არის გამოვლენილი (მათ შორის, QT ინტერვალზე) აკლიდინიუმთან, ფორმოტეროლთან და პლაცებოსთან შედარებით 6-12 თვიანი III ფაზის კვლევებში, რომლებშიც მონაწილეობდა ფქოდ-ის მქონე 4000 პაციენტი. არ იყო გამოვლენილი პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი გულის რიტმზე, 551 პაციენტის ქვეჯგუფში 24 საათიანი ჰოლტერის მონიტორინგის ჩატარებისას, რომლებთანაგან 114 იღებდა პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® ორჯერ დღე-ღამეში.

კლინიკური ეფექტიანობა და უსაფრთხოება

კლინიკური შემუშავების პროგრამის III ფაზაში მონაწილეობა მიიღო 4000 პაციენტმა ფქოდ-ის კლინიკური დიაგნოზით, მასში შევიდა ექვსთვიანი რანდომიზებული, პლაცებოთი და

შედარების აქტიური პრეპარატით კონტროლირებული ორი კვლევა (ACLIFORM-COPD და AUGMENT), ასევე AUGMENT კვლევის ექვსთვიანი გაგრძელება და კიდევ ერთი 12 თვიანი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა. ამ კვლევების მიმდინარეობისას პაციენტებს შეეძლოთ მუდმივი მკურნალობის გაგრძელება საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდებით, დაბალი დოზებით შიგნით მისაღები კორტიკოსტეროიდებით, ჟანგბადით (თუ ეს გრძელდებოდა 15 საათზე ნაკლები დღე-ღამეში) ან მეთილქსანტინებით, ასევე, შეიძლებოდა სალბუტამოლის გამოყენება სასწრაფო დახმარების პრეპარატის სახით.

ეფექტიანობა შეფასდა ფილტვების ფუნქციის განსაზღვრის, სიმპტომატიკის შედეგების, დაავადებისთვის დამახასიათებელი ჯანმრთელობის მდგომარეობის, სასწრაფო თერაპიის პრეპარატების გამოყენების და გამწვავების არსებობის მიხედვით. უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით ხანგრძლივი კვლევების ჩატარებისას ნაჩვენებია, რომ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® ეფექტიანობა არის მყარი 1 წლის განმავლობაში, ამასთანავე ტაქიფილაქსია არ აღინიშნებოდა.

გავლენა ფილტვის ფუნქციაზე

340 მკგ/12 მკგ დოზით პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება ორჯერ დღე-ღამეში სტაბილურად უზრუნველყოფდა ფილტვების ფუნქციის კლინიკურად მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას (ფამ₁-ის, ფილტვების ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობის და მაქსიმალური შესუნთქვის მოცულობის შეფასების თანახმად), პლაცებოსთან შედარებით. III ფაზის კვლევებში კლინიკურად მნიშვნელოვანი ბრონქოლიზური მოქმედება აღინიშნა პირველი დოზის მიღებიდან 5 წუთის განმავლობაში და გაგრძელდა სამკურნალო საშუალების მიღებებს შორის პერიოდში. მყარი ეფექტი აღინიშნა III ფაზის ექვსთვიანი და ერთწლიანი კვლევების განმავლობაში.

ფამ₁ პრეპარატის გამოყენებიდან 1 საათში და მინიმალური ფამ₁ (შესაბამისად, 400 მკგ აკლიდინიუმთან და 12 მკგ ფორმოტეროლთან შედარებით) დადგენილ იქნა, როგორც კომბინირებული პირველადი საბოლოო წერტილები III ფაზის ორივე ექვსთვიან მხარდამჭერ კვლევაში, რომელთა მიზანსაც წარმოადგენდა პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® შემავალი ფორმოტეროლისა და აკლიდინიუმის ბრონქოლიზური მოქმედების ჩვენება.

კვლევაში ACLIFORM-COPD პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას გაიზარდა ფამ₁-ის მაჩვენებელი პრეპარატის გამოყენებიდან 1 საათში, პლაცებოსთან და აკლიდინიუმთან შედარებით - შესაბამისად 299 მლ და 125 მლ (ორივესთვის $p < 0.0001$), ასევე, მინიმალური ფამ₁-ის მომატება პლაცებოსთან და ფორმოტეროლთან შედარებით - შესაბამისად 143 მლ და 85 მლ (ორივესთვის $p < 0.0001$). კვლევაში AUGMENT პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება იწვევდა ფამ₁-ის მომატებას პრეპარატის შეყვანიდან 1 საათში, პლაცებოსთან და

აკლიდინიუმთან შედარებით - შესაბამისად 284 მლ და 108 მლ (ორივესთვის $p < 0.0001$), ასევე მინიმალური ფამ₁-ის მომატებას პლაცებოსთან და ფორმოტეროლთან შედარებით - შესაბამისად 130 მლ ($p < 0.0001$) და 45 მლ ($p = 0.01$).

სასიკეთო ზემოქმედება ამ დაავადებისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების შესუსტებაზე და ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე

ჰაერის უკმარისობის გრძნობა და სიმპტომატიკის სხვა გამოსავალი:

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას აღინიშნებოდა ჰაერის უკმარისობის შეგრძნების კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება (შეფასებული გარდამავალი დისპნოეს ინდექსის [TDI] საშუალებით) 6 თვეში TDI-ის ფოკუსური ინდექსის მაჩვენებლის გაუმჯობესებით, პლაცებოსთან შედარებით 1.29 ერთეულით კვლევაში ACLIFORM-COPD ($p < 0.0001$) და 1,44 ერთეულით კვლევაში AUGMENT ($p < 0.0001$). პაციენტების წილის TDI-ის ფოკუსური ინდექსის მაჩვენებლის კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებით (განისაზღვრება, როგორც სულ მცირე ერთი ერთეულით გაზრდა) უფრო მაღალი იყო პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, ACLIFORM-COPD-ში (64.8% vs 45.5%; $p < 0.001$) და AUGMENT-ში (58.1% vs 36.6%; $p < 0.0001$).

ამ ორი კვლევის გაერთიანებულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება ხელს უწყობს TDI-ის ფოკუსური ინდექსის მაჩვენებლის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას აკლიდინიუმთან (0.4 ერთეული, $p = 0.016$) ან ფორმოტეროლთან (0,5 ერთეული, $p = 0.009$) შედარებით. გარდა ამისა, პაციენტების წილი, რომლებსაც აღენიშნათ TDI-ის ფოკუსური ინდექსის მაჩვენებლის კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, უფრო მაღალი იყო პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენების ჯგუფში, იმ პაციენტთა ჯგუფებთან შედარებით, რომლებიც იყენებდნენ აკლიდინიუმს ან ფორმოტეროლს (61.9%, შესაბამისად 55.7%-თან და 57.0%-თან შედარებით; შესაბამისად $p = 0.056$ და $p = 0.100$).

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას აღინიშნებოდა ფქოდ-ის დღის სიმპტომების, მაგალითად, ჰაერის უკმარისობის შეგრძნების, “გულ-მკერდის სიმპტომების” (სასუნთქი გზების პათოლოგიის სიმპტომები), ხველისა და ნახველის გამოყოფის (შეფასებული E-RS-ის საერთო ქულით) შესუსტება, ასევე, ღამის საერთო სიმპტომების, დილის საერთო სიმპტომების და დილის აქტივობის შემზღუდველი სიმპტომების შესუსტება პლაცებოს, აკლიდინიუმის და ფორმოტეროლის შეყვანასთან შედარებით, თუმცა, გაუმჯობესება ყოველთვის არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. აკლიდინიუმის/ფორმოტეროლის შეყვანისას არ აღინიშნა ფქოდ-ის გამოვლინებებით გამოწვეული ღამით გაღვიძების საშუალო რიცხვის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება, პლაცებოსთან ან ფორმოტეროლთან შედარებით.

ჯანმრთელობის მდგომარეობით განპირობებული ცხოვრების ხარისხი:

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება უზრუნველყოფდა ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის კლინიკურად მნიშვნელოვან გაზრდას (შეფასებული წმ. გიორგის ჰოსპიტალის რესპირატორული კითხვარის [SGRQ] საშუალებით კვლევაში AUGMENT, სადაც SGRQ-ს საერთო ქულის გაუმჯობესება, პლაცებოსთან შედარებით, შეადგენდა -4.35 ერთეულს ($p < 0.0001$). კვლევაში AUGMENT პაციენტების წილი, რომლებსაც აღენიშნებოდათ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება SGRQ-ს საერთო ქულის საწყის მნიშვნელობებთან შედარებით (განისაზღვრება, როგორც სულ მცირე 4 ერთეულით გაზრდა), უფრო მაღალი იყო პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® ჯგუფში, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში (შესაბამისად 58.2% vs 38.7%; $p < 0.0001$). კვლევაში ACLIFORM-COPD აღენიშნებოდა SGRQ-ს საერთო ქულის მცირე შემცირება, პლაცებოსთან შედარებით, პლაცებოზე მოულოდნელად გამოხატული რეაქციის გამო ($p = 0.598$), პაციენტების წილი, რომლებმაც მიაღწიეს კლინიკურად მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, შეადგინა 55.3% პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® მიმართ და 53.2%-ს პლაცებოს მიმართ ($p = 0.669$).

ამ ორი კვლევის გაერთიანებულ ანალიზში ნაჩვენებია იქნა, რომ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენება ხელს უწყობს SGRQ-ს საერთო ქულის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას ფორმოტეროლთან (-1.7 ერთეული; $p = 0.018$) ან აკლიდინიუმთან (-0.79 ერთეული; $p = 0.273$) შედარებით. გარდა ამისა, პაციენტების წილი, რომლებსაც აღენიშნათ TDI-ის ფოკუსური ინდექსის მაჩვენებლის კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, უფრო მაღალი იყო პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენების ჯგუფში, იმ პაციენტთა ჯგუფებთან შედარებით, რომლებიც იყენებდნენ აკლიდინიუმს ან ფორმოტეროლს (56.6%, 53.9%-თან და 52.2%-თან შედარებით; შესაბამისად $p = 0.603$ და $p = 0.270$).

ფქოდ-ის გამწვავების სიხშირის შემცირება

ექვეტანობის III ფაზის ორი ქვესტვიანი კვლევის შემაჯამებელმა ანალიზმა აჩვენა საშუალო სიმძიმის და მძიმე გამწვავების სიხშირის მნიშვნელოვანი (29%-ით) შემცირება (რაც საჭიროებდა მკურნალობას ანტიბიოტიკებით ან კორტიკოსტეროიდებით, ან დასრულდა ჰოსპიტალიზაციით) პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას პლაცებოსთან შედარებით (სიხშირე პაციენტი-წელზე: შესაბამისად 0.29, 0.42-თან შედარებით; $p = 0.036$).

დამატებით, პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას, პლაცებოსთან შედარებით, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი იყო საშუალო ან მძიმე ხარისხის პირველი გამწვავების დადგომის დროის გახანგრძლივება (რისკის კოეფიციენტი = 0.70; $p = 0.027$).

გადაუდებელი დახმარების პრეპარატის გამოყენება

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას 6 თვის განმავლობაში შემცირდა გადაუდებელი დახმარების პრეპარატის საჭიროება პლაცებოსთან (0.9 შესუნთქვით დღე-ღამეში, $[p<0.0001]$), აკლიდინიუმთან (0.4 შესუნთქვით დღე-ღამეში, $[p<0.001]$) და ფორმოტეროლთან (0.2 შესუნთქვით დღე-ღამეში $[p=0.062]$) შედარებით.

ფულტვების მოცულობის ფუნქციური მაჩვენებლები, ფიზიკური დატვირთვის ამტანობის უნარი და ფიზიკური აქტივობა

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® მოქმედება ფილტვების მოცულობის ფუნქციურ მაჩვენებლებზე, ფიზიკური დატვირთვის ხანგრძლივობაზე და ფიზიკურ აქტივობაზე შესწავლილი იქნა პარალელური, რანდომიზებული, პლაცებოკონტროლირებული კლინიკური კვლევით ფქოდ-ის მქონე პაციენტებში ფილტვების ჰიპერინფლაციით (ფუნქციური ნარჩენი ტევადობა [ფნტ] $>120\%$), 8 კვირის განმავლობაში.

ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენების დაწყებიდან ოთხი კვირის შემდეგ აღინიშნა დოზის მიღებამდე დილის ფნტ-ის მაჩვენებლის გაუმჯობესება პრეპარატის გამოყენების საწყის მაჩვენებელთან, კვლევის პირველადი საბოლოო წერტილის, მიმართ, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, თუმცა აღნიშნული სხვაობა არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი (-0.125 ლ; $95\% \text{ ნ/ი} = (-0.259, 0.010)$; $p=0.069^*$).

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას გაუმჯობესდა ფილტვის მოცულობის ფუნქციური მაჩვენებლები შეყვანიდან 2-3 საათში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (ფნტ = -0.366 ლ $[95\% \text{ ნ/ი} = -0.515, -0.216]$; $p<0.0001$); ნარჩენი მოცულობა [ნმ] = -0.465 ლ $[95\% \text{ ნ/ი} = -0.648, -0.281]$; $p<0.0001$] და შესუნთქვის მაქსიმალური მოცულობა [შმმ] = 0.293 ლ $[95\% \text{ ნ/ი} = 0.208, 0.378]$; $p<0.0001$).

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენებისას ასევე ნაჩვენები იყო ფიზიკური დატვირთვის ამტანობის გაზრდა, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით 8 კვირის განმავლობაში მკურნალობის შემდეგ (55 წამი $[95\% \text{ ნ/ი} = 5.6, 104.8]$; $p=0.0292$); საწყისი მნიშვნელობა: 456 წამი).

პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® გამოყენების დაწყებიდან 4 კვირაში აღინიშნა დღის განმავლობაში გავლილი ნაბიჯების რაოდენობის მომატება, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (731 ნაბიჯი/დღეში; $95\% \text{ ნ/ი} = 279, 1181$; $p=0.0016$) და პაციენტების წილის (%) შემცირება დაბალი ფიზიკური აქტივობით (<6000 ნაბიჯი დღეში) $[40.8\%, 54.5\%$ -თან შედარებით; $p<0.0001$).

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის®, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნებოდა “PROactive” სკალის ჯამური მაჩვენებლების გაუმჯობესება ($p=0.0002$).

ცხოვრების წესის შეცვლის პროგრამა დამატებული იქნა მკურნალობის ორივე ჯგუფში დამატებით 4 კვირაში.

დღის განმავლობაში გავლილი ნაბიჯების რაოდენობა პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® ჯგუფში არ იცვლებოდა და შეადგენდა 510 ნაბიჯს/დღეში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით ($p=0.1588$); პაციენტების წილი (%) დაბალი ფიზიკური აქტივობით (<6000 ნაბიჯი დღეში) შემცირდა პლაცებო ჯგუფთან შედარებით (41.5%, 50.4%-თან შედარებით; $p=0.1134$).

*ვინაიდან კვლევის პირველადი საბოლოო წერტილის მიმართ არ იქნა მიღწეული სტატისტიკური სარწმუნოება, p -კრიტერიუმის ყველა მნიშვნელობის ანალიზი მეორადი საბოლოო წერტილებისთვის ჩატარდა მნიშვნელობის ნომინალური დონის 0,05-ის გამოყენებით და ფორმალური სტატისტიკური დასკვნის მიღება შეუძლებელია.

პედიატრიული პროფილის პაციენტები

ევროპის წამლის სააგენტომ უარი თქვა ფქოდ-ის მქონე პედიატრიული პროფილის ყველა ქვეჯგუფში პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® კვლევების შედეგების წარმოდგენის ვალდებულებაზე (იხ. პარაგრაფი 4.2 “პედიატრიული პროფილის პაციენტები”).

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

აკლიდინიუმისა და ფორმოტეროლის ერთდროულად საინჰალაციო გზით შეყვანის შემთხვევაში თითოეული ნივთიერების ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ცალ-ცალკე შეყვანისას მათი ფარმაკოკინეტიკური თვისებებისგან.

შეწოვა

340 მკგ/12 მკგ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® ერთჯერადი შესუნთქვის შემდეგ აკლიდინიუმი და ფორმოტეროლი სწრაფად შეიწოვება პლაზმაში, მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევით ინჰალაციის ჩატარებიდან 5 წუთის განმავლობაში ჯანმრთელ პირებში, და ინჰალაციიდან 24 წუთის განმავლობაში ფქოდ-ის მქონე პაციენტებში. სტაციონარულ მდგომარეობაში პლაზმაში აკლიდინიუმის და ფორმოტეროლის მაქსიმალური კონცენტრაციის მაჩვენებლები, რომლებიც აღინიშნა ფქოდ-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერის® ორჯერ დღე-ღამეში 5 დღის განმავლობაში, მიღწეული იქნა ინჰალაციიდან 5 წუთის განმავლობაში და შესაბამისად შეადგენდა 128 პგ/მლ-ს და 17 პგ/მლ-ს.

განაწილება

ინჰალატორ ჯენუერიდან შესუნთქული აკლიდინიუმის ფილტვებში მოხვედრილი საერთო რაოდენობა შეადგენდა გაზომილი დოზის დაახლოებით 30%-ს. *in vitro* აკლიდინიუმის შეკავშირება პლაზმის ცილებთან სავარაუდოდ შეესაბამება მისი მეტაბოლიტების შეკავშირებას ცილებთან, პლაზმაში აკლიდინიუმის სწრაფ ჰიდროლიზთან დაკავშირებით; შეკავშირება პლაზმის ცილებთან შეადგენდა 87%-ს კარბონის მჟავას მეტაბოლიტისთვის და 15%-ს სპირტის მეტაბოლიტისთვის. პლაზმის ძირითადი ცილა, რომელიც იკავშირებს აკლიდინიუმს, არის ალბუმინი.

ფორმოტეროლის შეკავშირება პლაზმის ცილებთან შეადგენს 61%-64%-ს (34% ძირითადად ალბუმინთან). კავშირების გაჯერება არ ხდება თერაპიული დოზებით გამოყენებისას მიღწეული კონცენტრაციებისას.

ბიოტრანსფორმაცია

აკლიდინიუმი სწრაფად და მასიურად ჰიდროლიზდება მის ფარმაცოლოგიურად არააქტიურ სპირტის წარმოებულებამდე და კარბონის მჟავას წარმოებულებამდე. პლაზმაში მჟავური მეტაბოლიტის დონე ინჰალაციის შემდეგ დაახლოებით 100-ჯერ მეტია, ვიდრე სპირტის მეტაბოლიტის და უცვლელი მოქმედი ნივთიერების დონე. ადგილი აქვს როგორც ქიმიურ ჰიდროლიზს (არაფერმენტული), ასევე ფერმენტულს, ესთერაზების მონაწილეობით (ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე ჰიდროლიზში ჩართულ ძირითად ესთერაზას წარმოადგენს ბუტირილქოლინესთერაზა). ინჰალაციური შეყვანისას აკლიდინიუმის დაბალი აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა (<5%) უკავშირდება აკლიდინიუმის აქტიურ სისტემურ და პრესისტემურ ჰიდროლიზს, როგორც ფილტვში მოხვედრისას, ასევე შიგნით მიღებისას. ბიოტრანსფორმაცია CYP450 ფერმენტების მონაწილეობით უმნიშვნელო როლს ასრულებს აკლიდინიუმის საერთო მეტაბოლურ კლირენსში. *in vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ აკლიდინიუმი თერაპიული დოზით ან მისი მეტაბოლიტები არ იწვევს ციტოქრომი P450 (CYP450) რომელიმე ფერმენტის დათრგუნვას ან ინჰიბირებას და არ თრგუნავს ესთერაზების (კარბოქსილესთერაზა, აცეტილქოლინესთერაზა და ბუთირილქოლინესთერაზა) აქტივობას. *in vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ აკლიდინიუმი ან მისი მეტაბოლიტები არ წარმოადგენს P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატებს ან ინჰიბიტორებს.

ფორმოტეროლი ძირითადად გამოიყოფა მეტაბოლური გზით. ყველაზე მნიშვნელოვან გზას წარმოადგენს უშუალო გლუკურონიზაცია *o*-დემეთილირებით, შემდეგ თან მოსდევს კონიუგაცია გლუკურონიდით, რომელიც წარმოადგენს შემდგომ მეტაბოლურ გზას. ციტოქრომი P450-ის იზოფერმენტები – CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 და CYP2A6 მონაწილეობს ფორმოტეროლის *o*-დემეთილირებაში. ფორმოტეროლი თერაპიულად მნიშვნელოვანი კონცენტრაციით არ აინჰიბირებს CYP450-ის ფერმენტებს.

გამოყოფა

340/12 მკგ დოზით პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® ინჰალაციის შემდეგ პრეპარატის შესუნთქვიდან 24 საათში პლაზმის განსაზღვრისას, აკლიდინიუმის ბრომიდის ნახევარგამოყოფის საბოლოო პერიოდი შეადგენდა 11-33 საათს, ხოლო ფორმოტეროლის – 12-18 საათს.

ეფექტიანი ნახევარგამოყოფის პერიოდის* საშუალო მაჩვენებლები, როგორც აკლიდინიუმისთვის, ასევე ფორმოტეროლისთვის შეადგენს დაახლოებით 10 საათს (განგარიშებულია კუმულაციის კოეფიციენტის საფუძველზე).

* ნახევარგამოყოფის დრო, რომელიც ემთხვევა პრეპარატის დაგროვებას, დოზირების ცნობილი რეჟიმის დროს.

კვლევაში მონაწილე ჯანმრთელ პირებში რადიოაქტიური ნიშნით მონიშნული 400 მკგ აკლიდინიუმის ბრომიდის ინტრავენური შეყვანის შემდეგ შეყვანილი დოზის დაახლოებით 1% გამოიყოფოდა შარდთან ერთად უცვლელი სახით. დოზის 65%-მდე გამოიყოფოდა მეტაბოლიტების სახით შარდთან ერთად და 33%-მდე - მეტაბოლიტების სახით განავალთან ერთად. კვლევაში მონაწილე ჯანმრთელ პირებსა და ფქოდ-ის მქონე პირებში 200 მკგ და 400 მკგ აკლიდინიუმის ბრომიდის ინჰალაციის გზით შეყვანის შემდეგ ძალიან მცირე რაოდენობა, მიღებული დოზის დაახლოებით 0.1%, გამოიყოფოდა შარდთან ერთად უცვლელი სახით, რაც მიუთითებს, რომ თირკმლის კლირენსს უმნიშვნელო როლი აქვს პლაზმიდან აკლიდინიუმის საერთო კლირენსში.

მიღებული ფორმოტეროლის ძირითადი ნაწილი გარდაიქმნება ღვიძლში მეტაბოლიზმის შედეგად, შემდეგ კი გამოიყოფა თირკმელებით. ინჰალაციის შემდეგ მიღებული ფორმოტეროლის 6-9% გამოიყოფა შარდით უცვლელი სახით ან ფორმოტეროლის უშუალო კონიუგატების სახით.

პაციენტების განსაკუთრებული ჯგუფები

ხანდაზმული პაციენტები

ხანდაზმულ პაციენტებში აკლიდინიუმის/ფორმოტეროლის ფარმაკოკინეტიკის კვლევები არ ჩატარებულა. ვინაიდან ხანდაზმულ პაციენტებში არც აკლიდინიუმის, არც ფორმოტეროლის გამოყენებისას დოზის კორექცია საჭირო არ არის, ხანდაზმულ პაციენტებში აკლიდინიუმის/ფორმოტეროლის კომბინაციის გამოყენების შემთხვევაში დოზის შეცვლა დასაბუთებული არ არის.

თირკმელების ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტები

აკლიდინიუმის/ფორმოტეროლის განსაკუთრებული გამოყენების მონაცემები თირკმელების ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში არ არსებობს. ვინაიდან თირკმელების ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში არც აკლიდინიუმის, არც ფორმოტეროლის გამოყენებისას დოზის შეცვლა საჭირო არ არის, ასეთ პაციენტებში აკლიდინიუმის/ფორმოტეროლის კომბინაციის გამოყენების შემთხვევაში დოზის შეცვლა არ არის დასაბუთებული.

რასობრივი კუთვნილება

იაპონელებსა და ევროპელებში 340/12 მკგ პრეპარატ ბრიმიკა® ჯენუერიის® განმეორებითი ინჰალაციების შემდეგ აღინიშნებოდა აკლიდინიუმის ბრომიდის მსგავსი სისტემური ზემოქმედება (AUC მაჩვენებლების თანახმად).

5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები

უსაფრთხოების არაკლინიკური მონაცემებით, რომლებიც მიღებულია უსაფრთხოების, მრავალჯერადი გამოყენებისას ტოქსიკურობის, გენოტოქსიკურობის, კანცეროგენული მოქმედების, რეპროდუქციული ორგანოების მხრივ ტოქსიკურობის ტრადიციული ფარმაცოლოგიური კვლევებით, აკლიდინიუმისა და ფორმოტეროლის გამოყენებასთან დაკავშირებული ადამიანისთვის რაიმე განსაკუთრებული რისკი გამოვლენილი არ არის.

ტოქსიკურობის არაკლინიკურ კვლევებში აკლიდინიუმის ეფექტები რეპროდუქციული ორგანოების (ფეტოტოქსიური მოქმედება) და ფერტილობის (ჩასახვის სიხშირის, ყვითელი სხეულების რაოდენობის მცირედით შემცირება და ემბრიონის პრე- და პოსტიმპლანტაციური სიკვდილის შემთხვევები) მიმართ აღინიშნა მხოლოდ ზემოქმედების ისეთი მნიშვნელობების დროს, რომლებიც მნიშვნელოვნად აღემატება ადამიანზე მაქსიმალურ ექსპოზიციას, რაც მიუთითებს ამ ეფექტების მცირე მნიშვნელობაზე კლინიკური გამოყენებისთვის.

ფორმოტეროლის მაღალი სისტემური ზემოქმედებისას, ვირთაგვებში გამოვლინდა ფერტილობის (პოსტიმპლანტაციური დანაკარგი), ასევე პოსტნატალური გადარჩენის და დაბადებისას შთამომავლობის საშუალო მასის დაქვეითება. ვირთაგვებსა და თაგვებში აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ლეიომიომის განვითარების სიხშირის უმნიშვნელო მომატება; ეს ეფექტი ითვლება ამ ჯიშის მღრღნელებისთვის დამახასიათებელ ეფექტად β_2 -ადრენომიმეტიკების მაღალი დოზების ხანგრძლივი ზემოქმედებისას.

არაკლინიკურმა კვლევებმა, რომლებშიც შესწავლილი იქნა აკლიდინიუმის/ფორმოტეროლის ზეგავლენა გულ-სისხლძარღვთა პარამეტრებზე, აჩვენა გულის შეკუმშვათა გახშირება და არითმია ადამიანისთვის მაქსიმალურ ზემოქმედებაზე მნიშვნელოვნად მაღალი ზემოქმედებისას, რაც მიუთითებს ამ ეფექტების მცირე

მნიშვნელობაზე კლინიკური გამოყენებისთვის. აღნიშნული ეფექტები წარმოადგენს β_2 -ადრენომიმეტიკებზე ცნობილ ჭარბ ფარმაცოლოგიურ რეაქციებს.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ლაქტოზის მონოჰიდრატი.

6.2 შეუთავსებლობა

ხელმისაწვდომი არ არის.

6.3 ვარგისობის ვადა

3 წელი.

პაკეტის გახსნიდან გამოიყენება 60 დღის განმავლობაში.

6.4 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები შენახვისას

მოცემული სამკურნალო საშუალების შესანახად განსაკუთრებული ტემპერატურული რეჟიმი საჭირო არ არის. მკურნალობის დაწყებამდე ინჰალატორი ჯენუერი ინახება დახურულ პაკეტში.

6.5 შეფუთვის სახე და შიგთავსი

ინჰალატორი ჯენუერი წარმოადგენს მრავალკომპონენტიან მოწყობილობას, რომელიც დამზადებულია პლასტმასის (პოლიკარბონატის, აკრილონიტრილბუტადიენსტიროლის, პოლიოქსიმეთილენის, პოლიბუთილენტერეფტალატის, პოლიპროპილენის, პოლისტიროლის) და უჟანგავი ფოლადის მასალისგან. ეს არის თეთრი ფერის ხელსაწყო დოზების ინდიკატორით და დოზირების ნარინჯისფერი ღილაკით. მუნდშტუკი დახურულია ნარინჯისფერი მოსახსნელი დამცავი თავსახურით. ინჰალატორი გამოდის დახურულ დამცავ ალუმინის ლამინირებულ პაკეტში (რომელშიც მოთავსებულია პაკეტი საშრობით - სილიკაგელით), რომელიც მოთავსებულია მუყაოს კოლოფში.

მუყაოს კოლოფი, რომელშიც მოთავსებულია 30 დოზაზე გათვლილი 1 ინჰალატორი.

მუყაოს კოლოფი, რომელშიც მოთავსებულია 60 დოზაზე გათვლილი 1 ინჰალატორი.

მუყაოს კოლოფი, რომელშიც მოთავსებულია 3 ინჰალატორი თითოეული მათგანი 60 დოზაზე.

შესაძლოა, გაყიდვაში ყველა ზომის შეფუთვა არ იყოს წარმოდგენილი.

6.6 სიფრთხილის სპეციალური ზომები პრეპარატის უტილიზაციისას და სხვა მითითებები გამოყენებასთან დაკავშირებით

გამოყენებული პრეპარატის ან ნარჩენების უტილიზაცია უნდა განხორციელდეს ადგილობრივი კანონმდებლობის მოთხოვნების შესაბამისად.

გაცემის რეჟიმი:

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი - II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

გამოყენების ინსტრუქცია

გამოყენების დაწყება

სამკურნალო საშუალების მიღების დაწყებამდე წაიკითხეთ მოცემული გამოყენების ინსტრუქცია.

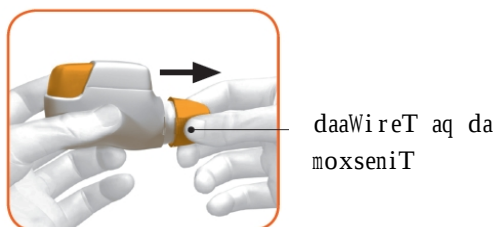
დაათვალიერეთ ინჰალატორ ჯენუერიის შემადგენელი ნაწილები.



ნახატი A

გამოყენების წინ:

- პირველი გამოყენების წინ გახსენით შეფუთვა და ამოიღეთ ინჰალატორი. გადაადგმეთ შეფუთვა და საშრობი.
- არ დააჭიროთ ნარინჯისფერ ღილაკს მანამ, სანამ არ იქნებით მზად პრეპარატის მისაღებად.
- მოხსენით თავსახური ორივე მხარეს არსებულ ისრებზე მსუბუქად დაჭერით (ნახატი B).

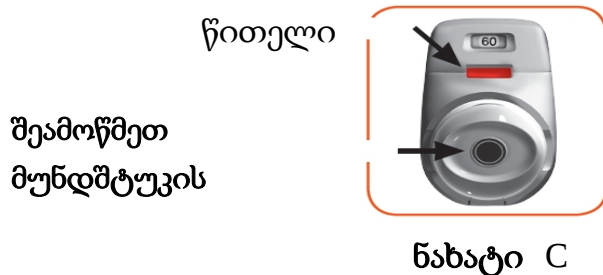


ნახატი B

ეტაპი 1: მოამზადეთ პრეპარატის დოზა

1.1 დაათვალიერეთ მუნდშტუკის ხვრელი და დარწმუნდით, რომ ის არ არის დაბლოკილი (ნახატი C).

1.2 შეხედეთ ფერის კონტროლის ეკრანს (უნდა იყოს წითელი, ნახატი C).



1.3 დაიჭირეთ ინჰალატორი ჰორიზონტალურად მუნდშტუკით თქვენი მიმართულებით, ნარინჯისფერი ღილაკით ზემოთ (ნახატი D).



ნახატი D

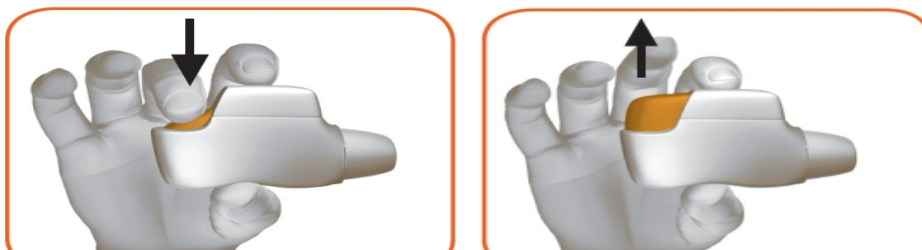
1.4 პრეპარატის დოზის მოსამზადებლად ბოლომდე დააჭირეთ თითი ნარინჯისფერ ღილაკს (ნახატი E).

როდესაც ღილაკზე თითი ბოლომდე დაჭერილია, ფერის კონტროლის ეკრანი გადადის წითელიდან მწვანე ფერზე.

დარწმუნდით, რომ ნარინჯისფერი ღილაკი მიმართულია ზემოთ. **არ დახართ ინჰალატორი.**

1.5 გაუშვით თითი ნარინჯისფერ ღილაკს (ნახატი F).

დარწმუნდით, რომ თითი გაუშვით ღილაკს; ეს საჭიროა ინჰალატორის სწორი ფუნქციონირებისთვის.



ნახატი E

ნახატი F

შეჩერდით და შეამოწმეთ:

1.6 დარწმუნდით, რომ ფერის კონტროლის ეკრანი არის მწვანე (ნახატი G).

პრეპარატი მზადაა ინჰალაციისთვის.

გადადით „მე-2 ეტაპზე: ჩაატარეთ პრეპარატის ინჰალაცია“



ნახატი G

რა გავაკეთოთ, თუ ფერის კონტროლის ეკრანი დარჩა წითელი ღილაკზე დაჭერის შემდეგ (ნახატი H).



ნახატი H

პრეპარატის დოზა არ არის მომზადებული. დაუბრუნდით პარაგრაფს „ეტაპი 1: მოამზადეთ პრეპარატის დოზა“ და გაიმეორეთ პუნქტები 1.1-1.6.

ეტაპი 2: ჩაატარეთ პრეპარატის ინჰალაცია

პრეპარატის გამოყენებამდე სრულად წაიკითხეთ პუნქტები 2.1-2.7. არ დახაროთ ინჰალატორი.

2.1 დაიჭირეთ ინჰალატორი პირიდან დაშორებულ მდგომარეობაში და გააკეთეთ ღრმა ამოისუნთქოთ ინჰალატორში (ნახატი I).



ნახატი I

2.2 დაიჭირეთ თავი სწორად, მოათავსეთ მუნდშტუკი ტუჩებს შორის და მჭიდროთ მოაბჯინეთ ტუჩები მუნდშტუკს (ნახატი I).

არ დააჭიროთ თითი ნარინჯისფერ ღილაკს შესუნთქვის დროს.



ნახატი J

2.3 ძლიერად და ღრმად ჩაისუნთქეთ პირიდან. გააგრძელეთ ჩასუნთქვა რაც შეიძლება დიდხანს.

ინჰალაციის სწორად ჩატარების შემთხვევაში გაიგონებთ დაწკაპუნებას. დაწკაპუნების შემდეგ, გააგრძელეთ ჩასუნთქვა რაც შეიძლება დიდხანს. ზოგიერთმა პაციენტმა შეიძლება ვერ გაიგონოს დაწკაპუნება. ფერის კონტროლის ეკრანის საშუალებით დარწმუნდით, რომ ინჰალაცია ჩატარდა სწორად.

2.4 ამოიღეთ ინჰალატორი პირიდან.

2.5 შეიკავეთ სუნთქვა რაც შეიძლება დიდხანს.

2.6 წელა ამოისუნთქეთ, მაგრამ არ ამოისუნთქოთ ინჰალატორში.

ზოგიერთმა პაციენტმა შეიძლება იგრძნოს ქვიშის მარცვლების მსგავსი შეგრძნება პირში, მსუბუქი მოტკბო ან მომწარო გემო. არ მიიღოთ პრეპარატის დამატებითი დოზა, თუ არ იგრძნობთ რაიმე გემოს ან არ გეჭნებათ რაიმე შეგრძნება ინჰალაციის შემდეგ.

შეჩერდით და შეამოწმეთ:

2.7 დარწმუნდით, რომ ფერის კონტროლის ეკრანი გახდა წითელი (ნახატი K). ეს ნიშნავს, რომ პრეპარატის ინჰალაცია ჩაატარეთ სწორად.



ნახატი K

რა გავაკეთოთ, თუ ინჰალაციის შემდეგ ფერის კონტროლის ეკრანი დარჩა მწვანე (ნახატი L).



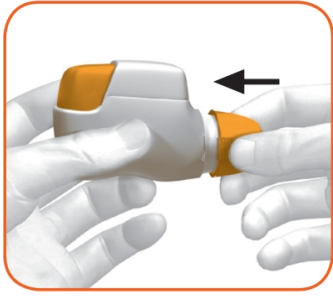
ნახატი L

ეს ნიშნავს, რომ პრეპარატის ინჰალაცია ჩატარდა არასწორად. დაუბრუნდით პარაგრაფს „ეტაპი 2: ჩაატარეთ პრეპარატის ინჰალაცია“ და გაიმეორეთ პუნქტები 2.1-2.7.

თუ ფერის კონტროლის ეკრანი ისევ არ გადადის წითელ ფერზე, შეიძლება დაგავიწყდეთ ინჰალაციის ჩატარებამდე ნარინჯისფერი ლილაკიდან თითის გაშვება ან ჩასუნთქვა არ იყო საკმარისად ძლიერი. ამ შემთხვევაში, სცადეთ პროცედურის გამეორება. დარწმუნდით, რომ თითი გაუშვით ნარინჯისფერ ლილაკს და სრულად ამოისუნთქეთ. შემდეგ გააკეთეთ ძლიერი, ღრმა ჩასუნთქვა მუნდშტუკიდან.

თუ რამდენიმე ცდის შემდეგ ფერის კონტროლის ეკრანი დარჩა მწვანე, მიმართეთ მკურნალ ექიმს.

ყოველი გამოყენების შემდეგ დაახურეთ მუნდშტუკს დამცავი თავსახური (ნახატი M), ინჰალატორის მტვერით ან სხვა ნივთიერებებით დაბინძურების თავიდან ასაცილებლად. თავსახურის დაკარგვის შემთხვევაში ინჰალატორი უნდა გადაადგდეთ.



ნახატი M

დამატებითი ინფორმაცია:

რა უნდა გააკეთოთ, თუ პრეპარატის დოზა შემთხვევით მოამზადეთ მისაღებად?

შეინახეთ ინჰალატორი დამცავი თავსახურით სამკურნალო საშუალების დაგეგმილ დროს მიღებამდე, შემდეგ მოხსენით თავსახური და გადადით პუნქტზე 1.6.

როგორ მუშაობს დოზების ინდიკატორი?

- დოზების ინდიკატორი გვიჩვენებს ინჰალატორში დარჩენილი პრეპარატის დოზების საერთო რაოდენობას (ნახატი N).
- პირველი გამოყენებისას ინჰალატორი შეიცავს არანაკლებ 60 დოზას ან არანაკლებ 30 დოზას შეფუთვის ზომის შესაბამისად.
- ყოველ ჯერზე, წარინჯისფერ ღილაკზე თითის დაჭერით პრეპარატის დოზის მომზადებისას, დოზების ინდიკატორი გადადის მომდევნო რიცხვის მიმართულებით (50, 40, 30, 20, 10 ან 0).

როდის არის საჭირო ახალი ინჰალატორი?

თქვენთვის საჭიროა ახალი ინჰალატორი:

თუ თქვენი ინჰალატორი დაზიანებულია ან დაკარგულია მისი თავსახური, ან როდესაც დოზების ინდიკატორზე გამოჩნდება წითელი ზოლები, რაც ნიშნავს, რომ ინჰალატორში ბოლო დოზებია დარჩენილი (ნახატი N), ან თუ თქვენი ინჰალატორი ცარიელია (ნახატი O).

დოზების ინდიკატორი გადადის 60-დან 0-ის მიმართულებით: 60, 50, 40, 30, 20, 10,



ნახატი N

როგორ გავიგოთ, რომ ინჰალატორი ცარიელია?

როდესაც წარინჯისფერი ლილაკი სრულად არ დაუბრუნდება ზედა პოზიციას, დარჩება დაბლოკილი საშუალო მდგომარეობაში, ეს მიუთითებს პრეპარატის ბოლო დოზის მომზადებაზე (ნახატი O). იმ შემთხვევაშიც კი, თუ წარინჯისფერი ლილაკი დაბლოკილია, შეძლებთ ბოლო დოზის მიღებას. ამის შემდეგ აღარ შეიძლება ინჰალატორის გამოყენება და უნდა დაიწყოთ ახალი ინჰალატორის გამოყენება.



ნახატი O

როგორ შევინარჩუნოთ ინჰალატორის სისუფთავე?

არასდროს გამოიყენოთ წყალი ინჰალატორის გასაწმენდად, რადგან აღნიშნულმა შეიძლება დააზიანოს სამკურნალო საშუალება.

გაწმენდის აუცილებლობის შემთხვევაში, მუდმშტუკი გარედან იწმინდება მშრალი ქსოვილის ან ქაღალდის ხელსახოცის გამოყენებით.

7. სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი

ბერლინ-ჰემი აგ
გლინიკერ ვეგ 125
12489 ბერლინი
გერმანია

8. სარეგისტრაციო მოწმობ (ებ)ის ნომერი (ნომრები)

9. პირველი რეგისტრაციის /ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი

პირველი რეგისტრაციის თარიღი
ბოლო ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი:

10. ტექსტის რედაქტირების თარიღი

03.2025