

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЭНЕРЗЕЙР БРИЗХАЛЕР®**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-007476

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Энерзейр Бризхалер®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:**

гликопиррония бромид + индакатерол + мометазон

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** капсулы с порошком для ингаляций

**СОСТАВ:**

1 капсула с порошком для ингаляций содержит (дозировка 50 мкг + 150 мкг + 80 мкг):  
*действующие вещества:* гликопиррония бромид - 0,063 мг (соответствует гликопиррония основанию 0,050 мг), индакатерола ацетат - 0,173 мг (соответствует индакатерола основанию 0,150 мг), мометазона фуроат – 0,080 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, магния стеарат.

1 капсула с порошком для ингаляций содержит (дозировка 50 мкг + 150 мкг + 160 мкг):  
*действующие вещества:* гликопиррония бромид - 0,063 мг (соответствует гликопиррония основанию 0,050 мг), индакатерола ацетат - 0,173 мг (соответствует индакатерола основанию 0,150 мг), мометазона фуроат – 0,160 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, магния стеарат.

*Оболочка капсулы:* гипромеллоза, вода очищенная, каррагинан, калия хлорид, краситель железа оксид желтый (E172), индигокармин (E132), чернила черные, чернила белые.


*В состав чернил черных входит* (для капсул 50 мкг + 150 мкг + 80 мкг и 50 мкг + 150 мкг + 160 мкг): вода очищенная, железа оксид черный (E 172), изопропанол, пропиленгликоль (E 1520), гипромеллоза (E 464).

*В состав чернил белых входит* (для капсул 50 мкг + 150 мкг + 80 мкг): вода очищенная, титана диоксид (E 171), изопропанол, пропиленгликоль (E 1520), гипромеллоза (E 464).

**ОПИСАНИЕ:**


Дозировка 50 мкг + 150 мкг + 80 мкг:

Твердые капсулы с прозрачной крышечкой зеленого цвета и прозрачным бесцветным корпусом, с маркировкой. Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Маркировка (радиальная): на крышечке - логотип «» белого цвета; на корпусе - надпись «IGM150-50-80» черного цвета. Размер: № 3.

Дозировка 50 мкг + 150 мкг + 160 мкг:

Твердые капсулы с прозрачной крышечкой зеленого цвета и прозрачным бесцветным корпусом, с маркировкой. Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Маркировка (радиальная): на крышечке - логотип «» черного цвета, окруженный черной полосой; на корпусе - надпись «IGM150-50-160» черного цвета, расположенная над двойной черной полосой. Размер: № 3.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, адrenomиметики в комбинации с антихолинергическими и глюкокортикостероидными средствами.

**КОД АТХ:** R03AL12

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### *Механизм действия*

Препарат Энерзейр Бризхалер® является комбинацией индакатерола, длительно действующего бета<sub>2</sub>-адреномиметика (ДДБА), гликопиррония, длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ), и мометазона фуората, ингаляционного синтетического глюкокортикостероида.

Индакатерол. Фармакологическое действие бета<sub>2</sub>-адреномиметиков, включая индакатерол, по меньшей мере частично обусловлено стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы — фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3', 5' аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение содержания циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов.

При ингаляции индакатерол действует местно на легкие как бронходилататор. Индакатерол является частичным агонистом бета<sub>2</sub>-адренорецепторов человека с наномолярной активностью. При исследовании на изолированных бронхах человека индакатерол оказывает быстрое и длительное действие.

Хотя бета<sub>2</sub>-адренорецепторы являются преобладающими адренорецепторами в гладкой мускулатуре бронхов, а бета<sub>1</sub>-рецепторы преобладают в сердце человека, тем не менее бета<sub>2</sub>-адренорецепторы составляют 10–50 % от общего количества адренорецепторов в сердце человека.

Гликопирроний является ингаляционным М-холиноблокатором длительного действия. Механизм действия гликопиррония основан на блокировании бронхоконстрикторного действия ацетилхолина на гладкомышечные клетки дыхательных путей, что приводит к бронходилатирующему эффекту. В организме человека выявлено 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1-5). Известно, что только подтипы M1-3 задействованы в физиологической функции дыхательной системы. Гликопирроний обладает выраженным аффинитетом к этим типам рецепторов, причем он обладает в 4-5 раз большей селективностью в отношении M1- и M3-рецепторов по сравнению с M2-рецепторами. Гликопирроний вызывает быстрое наступление эффекта, о чем свидетельствуют кинетические параметры ассоциации-диссоциации рецепторов и время до начала терапевтического эффекта, наблюдавшиеся в клинических исследованиях (КИ). Длительное действие гликопиррония отчасти может

объясняться длительным периодом сохранения его терапевтической концентрации в легких, что подтверждается более длительным периодом полувыведения гликопиррония после ингаляционного применения по сравнению с периодом полувыведения после внутривенного (в/в) введения.

Мометазона фуроат является синтетическим глюкокортикостероидом с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и местным противовоспалительным эффектом. Установлено, что ингаляционное применение мометазона фуроата у пациентов с бронхиальной астмой обеспечивает благоприятное соотношение местного действия в легких и системного воздействия. По всей видимости, значительная часть механизма действия мометазона фуроата основана на его способности ингибировать высвобождение медиаторов каскада воспалительных реакций. *In vitro* мометазона фуроат ингибирует высвобождение лейкотриенов (ЛТ) из лейкоцитов у пациентов с аллергией. В культурах клеток мометазона фуроат продемонстрировал высокую способность ингибировать синтез и высвобождение интерлейкинов 1, 5 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6), а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Он также является ингибитором продукции ЛТ Th2-цитокинов, интерлейкинов 4 и 5, синтезируемых CD4<sup>+</sup>T - клетками человека.

### **Фармакодинамика**

Первичная фармакодинамика препарата Энерзейр Бризхалер® при обструктивной патологии дыхательных путей отражает комплементарные механизмы действия отдельных компонентов.

Имеющиеся клинические данные подтверждают гипотезу о том, что комплементарный бронходилатирующий эффект индакатерола и гликопиррония в сочетании с противовоспалительным действием мометазона фуроата улучшают функцию легких и контроль бронхиальной астмы.

В клинических исследованиях применение фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата было связано с более благоприятными показателями функции легких при использовании препарата Энерзейр Бризхалер® 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг один раз в сутки и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг один раз в сутки по сравнению с фиксированной комбинацией салметерола и флутиказона 50 мкг + 500 мкг два раза в сутки, фиксированной комбинацией индакатерола и мометазона фуроата 150 мкг + 160 мкг и 150 мкг + 320 мкг один раз в сутки и плацебо.

Профиль фармакодинамического ответа на терапию препаратом Энерзейр Бризхалер® характеризуется началом действия в течение 5 минут после ингаляции и стойкостью эффекта в течение более 24 часов.

Профиль фармакодинамического ответа характеризуется увеличением среднего пикового значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), которое составляет 172 мл и 159 мл после применения препарата Энерзейр Бризхалер® 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг и

150 мкг + 50 мкг + 160 мкг один раз в сутки соответственно по сравнению с фиксированной комбинацией салметерола и флутиказона 50 мкг + 500 мкг, принимаемой два раза в сутки. Данных, свидетельствующих о развитии тахифилаксии к препарату Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup>, получено не было.

#### *Влияние на интервал QTc*

Специализированные исследования влияния препарата на длину интервала QT (TQT) не проводились.

О свойствах мометазона фууроата, способствующих удлинению интервала QTc, неизвестно.

#### *Клинические исследования*

В клиническом исследовании применения препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup>, 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг один раз в сутки и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг один раз в сутки по сравнению с комбинацией салметерола и флутиказона 50 мкг + 500 мкг два раза в сутки + тиотропия бромид 5 мкг 1 раз в сутки, продемонстрировал сопоставимую эффективность в отношении улучшения качества жизни пациентов с бронхиальной астмой по опроснику качества жизни у больных с бронхиальной астмой (AQLQ).

Препарат Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup>, 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг один раз в сутки и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг один раз в сутки показал благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с терапией салметерола и флутиказона 50 мкг + 500 мкг два раза в сутки + тиотропия бромид 5 мкг 1 раз в сутки.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> среднее время достижения максимальной концентрации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата в плазме крови составляли приблизительно 15 минут, 5 минут и 1 час соответственно.

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

После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> абсолютная биодоступность индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата составила около 45 %, 40 % и менее 10 % соответственно.

##### Индакатерол

Концентрация индакатерола повышается при повторном применении препарата 1 раз в сутки. Равновесная концентрация вещества в крови (C<sub>ss</sub>) достигается в течение 12–14 дней

применения препарата. При ингаляционном введении в дозах 75 – 600 мкг один раз в сутки средний коэффициент кумуляции индакатерола (т. е.  $AUC_{0-24ч}$  на 14-й день по сравнению с 1-м днем) варьировал в диапазоне 2,9–3,8. Системная экспозиция является результатом всасывания индакатерола в легкие и желудочно-желудочный тракт (ЖКТ): около 75 % системной экспозиции обеспечивается всасыванием в легких и около 25 % — в ЖКТ.

#### Гликопирроний

После ингаляции около 90 % системной экспозиции обеспечивается всасыванием в легких и 10 % — в ЖКТ. При пероральном применении расчетная абсолютная биодоступность гликопиррония составляет 5 % от доставляемой дозы.

#### Мометазона фуроат

Концентрация мометазона фуроата повышается при повторном применении препарата один раз в сутки с помощью устройства Бризхалер®. Равновесная концентрация вещества достигается через 12 дней. При ингаляционном введении в дозах 80 и 160 мкг один раз в сутки в составе препарата Энерзейр Бризхалер® средний коэффициент кумуляции мометазона фуроата (т. е.  $AUC_{0-24ч}$  на 14-й день по сравнению с  $AUC_{0-24ч}$  в 1-й день) варьировал в диапазоне 1,28–1,40.

После перорального введения мометазона фуроата его расчетная абсолютная биодоступность была очень низкой (менее 2 %).

#### *Распределение*

##### Индакатерол

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

##### Гликопирроний

После в/в введения объем распределения гликопиррония в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) составлял 83 л, объем распределения в терминальной фазе ( $V_z$ ) достигал 376 л. После ингаляционного введения кажущийся объем распределения в терминальной фазе ( $V_z/F$ ) составил 7310 л, что отражает его более медленное выведение после ингаляции. В условиях *in vitro* 38 – 41 % гликопиррония связывается с белками плазмы крови человека при концентрациях 1–10 нг/мл. Указанные концентрации как минимум в 6 раз превышали средние максимальные уровни в равновесном состоянии в плазме крови, наблюдавшиеся при применении препарата в дозе 50 мкг один раз в сутки.

##### Мометазона фуроат

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

## Метаболизм

### Индакатерол

В исследовании по оценке всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ADME) после приема внутрь меченого радиоактивным изотопом индакатерола, неизмененный индакатерол является основным компонентом сыворотки крови и обуславливает приблизительно 1/3 от суточной AUC (Area under the curve – площадь под кривой концентрация-время). Из всех метаболитов индакатерола в сыворотке крови наибольшее содержание было определено для гидроксиглированного производного. В меньшем количестве обнаруживаются фенольный О-глюкуронид индакатерола и гидроксиглированный индакатерол. Кроме того, выявляются диастереомеры гидроксиглированного производного, N-глюкуронид индакатерола и продукты С- и N- дезалкилирования.

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

### Гликопирроний

Результаты исследований метаболизма *in vitro* указывают на то, что пути метаболизма гликопиррония у человека и животных не отличаются. Метаболитов, свойственных только человеку, не выявлено. Гидроксиглирование гликопиррония приводит к образованию различных моно- и би-гидроксиглированных метаболитов, а прямой гидролиз приводит к образованию производных карбоновой кислоты (M9). Исследования *in vitro* показали, что изоферменты CYP вносят свой вклад в окислительную биотрансформацию гликопиррония. Гидролиз до M9, по-видимому, катализируется ферментами семейства холинэстераз. После ингаляции системная экспозиция M9 в среднем не отличалась от экспозиции исходного вещества. Так как исследования *in vitro* не выявили метаболизма действующего вещества в легких, а вклад M9 в циркуляцию был минимальным (4 % от C<sub>max</sub> и AUC гликопиррония) после в/в введения, предполагается, что M9 образуется из фракции действующего вещества, поступившей через ЖКТ после ингаляции путем пресистемного гидролиза и/или при «первом прохождении» через печень. После ингаляции или в/в введения только минимальное количество M9 было обнаружено в моче ( $\leq 0,5$  % введенной дозы). Глюкуроновые и/или

сульфатные конъюгаты гликопиррония были обнаружены в моче человека после повторных ингаляций в количестве приблизительно 3 % от доставляемой дозы. Исследования ингибирования *in vitro* показали, что гликопирроний не обладает значимой способностью подавлять активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5, транспортных белков MDR1, MRP1 или MXR, опосредующих выведение лекарственных препаратов из клеток, а также белков-переносчиков OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2. Исследования индукции ферментов *in vitro* не выявили у гликопиррония клинически значимой способности индуцировать изоферменты цитохрома P450, изофермент UGT1A1 и белки-переносчики MDR1 и MRP2.

#### Мометазона фуруат

Доставляемая при ингаляции доза мометазона фуруата, которая поступает и всасывается в ЖКТ, быстро метаболизируется до различных метаболитов. В плазме крови основные метаболиты не обнаруживаются. В микросомах печени человека метаболизм мометазона фуруата происходит под действием изофермента цитохрома P-450 3A4 (изофермент CYP3A4).

#### Выведение

##### Индакатерол

В клинических исследованиях с проведением анализа мочи количество неизмененного индакатерола, выделяющегося почками, как правило, составляло менее 2 % от доставляемой дозы. Почечный клиренс индакатерола составлял в среднем 0,46 – 1,20 л/ч. Учитывая, что сывороточный клиренс индакатерола составляет 18,8 – 23,3 л/ч, очевидно, что почечный клиренс играет незначительную роль (примерно 2 – 6 % от системного клиренса) в системном выведении индакатерола.

После приема внутрь индакатерол выводился преимущественно через кишечник: в неизменном виде (54 % от доставляемой дозы) и в виде гидроксированных метаболитов (23 % от доставляемой дозы). Достигался полный баланс массы при более чем 90 % извлечении из экскретов.

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

##### Гликопирроний

После в/в введения человеку гликопиррония, меченого изотопом  $^3H$ , в течение 48 часов с мочой выводилось в среднем 85 % от доставляемой дозы. Еще 5 % дозы обнаруживалось в желчи. Таким образом, баланс массы был практически полным.

Выведение гликопиррония почками достигает 60 - 70 % от общего плазменного клиренса, 30

- 40 % выводится другими путями - с желчью или за счет метаболизма. У здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ, получавших гликопирроний ингаляционно в дозах от 50 до 200 мкг 1 раз в сутки как однократно, так и повторно, средний почечный клиренс гликопиррония составлял от 17,4 до 24,4 л/ч. Выведение гликопиррония почками обусловлено активной канальцевой секрецией. До 20 % от дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Концентрация гликопиррония в плазме крови снижается многофазно. Средний конечный период полувыведения более продолжителен после ингаляции (33 - 57 ч), чем после в/в (6,2 ч) или перорального введения (2,8 ч). Характер выведения позволяет предположить длительное всасывание в легких и/или проникновение гликопиррония в системный кровоток во время и спустя 24 ч после ингаляции.

#### Мометазона фуруат

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

#### *Линейность/нелинейность*

После однократного и повторного ингаляционного введения препарата Энерзейр Бризхалер® 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг здоровым добровольцам системная экспозиция мометазона фуруата ( $C_{max}$  и  $AUC_{0-24ч}$ ) увеличивалась пропорционально дозе. У пациентов с бронхиальной астмой после применения в дозах 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг отмечалось менее пропорциональное повышение (в 1,7 раза) системной экспозиции мометазона фуруата в равновесном состоянии. Оценка дозозависимого увеличения экспозиции индакатерола или гликопиррония не выполнялась, так как использовалась только одна их дозировка в препарате Энерзейр Бризхалер®.

#### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

Результаты анализа фармакокинетики у пациентов с бронхиальной астмой после ингаляционного введения препарата Энерзейр Бризхалер® указывали на отсутствие значимого влияния возраста, пола, массы тела, статуса курения, исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $рСКФ$ ) и исходного  $ОФВ_1$  на системную экспозицию индакатерола, гликопиррония или мометазона фуруата.

Безопасность и эффективность препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов моложе 18 лет не установлена

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику индакатерола, гликопиррония и мометазона фуруата после применения препарата Энерзейр Бризхалер® не изучалось. Однако проводились исследования по оценке свойств каждого из компонентов, применяемых по отдельности.

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

Гликопирроний: клинические исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Гликопирроний выводится из системного кровотока преимущественно почками. Предполагается, что ухудшение метаболизма гликопиррония в печени не приведет к клинически значимому повышению экспозиции.

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

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Оценка влияния нарушений функции почек на фармакокинетику индакатерола, гликопиррония и мометазона фураата в клинических исследованиях препарата не проводилась. В анализе популяционной фармакокинетики рСКФ не являлась статистически значимым предиктором для системной экспозиции индакатерола, гликопиррония и мометазона фураата после введения препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов с бронхиальной астмой.

Поскольку выведение с мочой не оказывает существенного влияния на общее выведение индакатерола и мометазона фураата, влияние нарушения функции почек на системную экспозицию этих веществ не изучалось.

Нарушение функции почек оказывает влияние на системную экспозицию гликопиррония при его применении в монотерапии. Умеренное повышение полной системной экспозиции до 1,4 раз наблюдалось у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести и до 2,2 раз у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с бронхиальной астмой и абсолютной СКФ 58 или 143 мл/мин AUC<sub>0-24</sub> гликопиррония увеличивалась соответственно на 27 % или 19 % по сравнению с пациентами с СКФ 93 мл/мин.

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с ХОБЛ с

сопутствующим нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) гликопирроний может применяться в рекомендуемых дозах.

*Раса, этническая принадлежность и другие особые группы пациентов*

У пациентов японского происхождения и представителей европеоидной расы отсутствовали существенные различия общей системной экспозиции (по AUC) индакатерола, гликопиррония или мометазона фууроата. В настоящее время недостаточно данных по фармакокинетике у пациентов другой этнической принадлежности или расы.

У пациентов с бронхиальной астмой общая системная экспозиция гликопиррония (AUC) может увеличиваться в 1,8 и 2,5 раза при низкой массе тела и при низкой массе тела (35 кг) в сочетании с низкой абсолютной СКФ (45 мл/мин) соответственно.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Поддерживающая терапия бронхиальной астмы у взрослых пациентов, у которых не удалось достичь надлежащего контроля заболевания с помощью комбинации бета<sub>2</sub>-адреномиметика длительного действия и средней или высокой дозой ингаляционного глюкокортикостероида, в том числе перенесших одно или несколько обострений бронхиальной астмы в предыдущем году.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к гликопирронию, индакатеролу, мометазона фууроату или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).
- Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета<sub>2</sub>-адреномиметики длительного действия или M-холиноблокаторы длительного действия.

### **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца), острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала QTc); Судорожные расстройства; Тиреотоксикоз; Сахарный диабет; Синдром врожденного удлинения интервала QT; Одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые препараты, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т.ч. астемизол, терфенадин, эбастин); При гиперреактивности на действие бета<sub>2</sub>-адреномиметиков; Закрытоугольная глаукома; Нарушения функции печени тяжелой степени (применение препарата возможно только в случае, если ожидаемая польза превышает

потенциальный риск); Заболевания, сопровождающиеся задержкой мочи; Нарушения функции почек тяжелой степени (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), включая терминальную стадию (ХБП), требующую проведения гемодиализа (применение препарата возможно только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск); туберкулез легких; Хронические или нелеченные инфекции; Подтвержденное или предполагаемое удлинение интервала QT или пациенты, которые получают препараты, оказывающие влияние на интервал QT, следует с осторожностью применять длительно действующие бета2-агонисты (ДДБА) или комбинированные препараты, содержащие ДДБА; Одновременное применение с препаратами для общей анестезии из группы барбитуратов.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### *Резюме рисков*

Имеющихся в настоящее время данных по применению препарата Энерзейр Бризхалер® (или его отдельных компонентов: индакатерол, гликопирроний и мометазона фуруат) у беременных женщин недостаточно для того, чтобы сделать какие-либо выводы относительно рисков, связанных с применением препарата.

Индакатерол и гликопирроний не оказывали тератогенного действия у крыс и кроликов после подкожного или ингаляционного введения соответственно. В исследованиях репродуктивной токсичности введение мометазона фуруата беременным самкам мышей, крыс и кроликов приводило к увеличению частоты пороков развития плода и снижению выживаемости и роста плода.

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

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

В отсутствие контроля или при недостаточном контроле бронхиальной астмы у матери увеличивается риск развития некоторых негативных перинатальных исходов, таких как преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса новорожденного или малый размер плода для гестационного возраста. В отсутствие контроля или при недостаточном контроле бронхиальной астмы у матери увеличивается риск развития некоторых негативных перинатальных исходов, таких как преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса новорожденного или малый размер плода для гестационного возраста.

Пациенток с бронхиальной астмой следует тщательно наблюдать во время беременности, при необходимости доза препарата может быть изменена с целью поддержания оптимального контроля заболевания.

### *Родовая деятельность и исход родов*

#### Индакатерол

Другие лекарственные препараты, содержащие бета2-адреномиметики, индакатерол может ингибировать родовую деятельность вследствие расслабляющего действия на гладкую

мускулатуру матки.

### Гликопирроний

У беременных женщин, которым проводилось кесарево сечение, через 86 минут после однократной внутримышечной инъекции гликопиррония бромидом в дозе 0,006 мг/кг концентрация гликопиррония в плазме венозной (0,28 (0,25) нг/мл) и артериальной пуповинной (0,18 (0,11) нг/мл) крови была низкой (клинически незначимой).

### *Грудное вскармливание*

Отсутствует информация о проникновении индакатерола, гликопиррония или мометазона в грудное молоко человека, влиянии на выработку грудного молока, а также о влиянии на ребенка, получающего грудное вскармливание. Другие ингаляционные глюкокортикостероиды, схожие с мометазоном фууроатом, проникают в грудное молоко человека.

Принимая решение о прекращении грудного вскармливания или отказе / временном прекращении терапии препаратом, необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

### *Фертильность*

Результаты исследований репродуктивной функции и другие данные исследований на животных указывают на отсутствие проблем у мужчин или женщин, связанных с фертильностью.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### ***Только для ингаляционного применения!***

Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций (Бризхалер®), которое входит в упаковку. Следует использовать новое устройство для ингаляций при каждой новой упаковке. Капсулы нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций следует хранить в блистере в защищенном от света и влаги месте и извлекать из него непосредственно перед применением. После ингаляции следует прополоскать рот водой, не проглатывая.

Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки.

Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляций.

При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать.

### *Режим дозирования у особых групп пациентов*

#### *Применение у пациентов старше 65 лет*

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет.

*Применение у детей (младше 18 лет)*

Безопасность и эффективность препарата Энерзейр Бризхалер® у детей младше 18 лет не установлена.

*Применение у пациентов с нарушением функции почек*

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной ХБП, требующей проведения диализа. Препарат Энерзейр Бризхалер® следует применять только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

*Применение у пациентов с нарушением функции печени*

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функций печени тяжелой степени не изучалось, поэтому в данной подгруппе пациентов препарат Энерзейр Бризхалер® следует применять только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Профиль безопасности препарата Энерзейр Бризхалер® изучен в исследованиях III фазы: 1233 взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших терапию препаратом Энерзейр Бризхалер® в дозах 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг или 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг один раз в сутки в течение 52 недель.

Наиболее частыми побочными реакциями, связанным с применением препарата Энерзейр Бризхалер®, были астма (обострение), назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и головная боль.

Нежелательные реакции (НЛР) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НЛР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы частоты встречаемости НЛР указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Класс системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит	Очень часто
	Инфекция верхних дыхательных путей	Часто
	Кандидоз <sup>1</sup>	Часто
	Инфекция мочевыводящих путей <sup>2</sup>	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность <sup>3</sup>	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия <sup>4</sup>	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль <sup>5</sup>	Часто
Нарушения со стороны органов зрения	Катаракта	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия <sup>6</sup>	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Астма (обострение)	Очень часто
	Боль в ротоглотке <sup>7</sup>	Часто
	Кашель	Часто
	Дисфония	Часто
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Гастроэнтерит <sup>8</sup>	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта <sup>9</sup>	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь <sup>10</sup>	Часто
	Зуд <sup>11</sup>	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Скелетно-мышечная боль <sup>12</sup>	Часто
	Мышечный спазм	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Гипертермия	Часто

<sup>1</sup> кандидоз ротовой полости, ротоглоточный кандидоз.  
<sup>2</sup> бессимптомная бактериурия, бактериурия, цистит, воспаление мочеиспускательного канала, инфекции мочеполовой системы, инфекции мочевыводящих путей вирусной этиологии.  
<sup>3</sup> лекарственная сыпь, гиперчувствительность к лекарственному препарату, сенсibilизация, высыпания, зудящая сыпь, крапивница.  
<sup>4</sup> повышенный уровень глюкозы в крови, гиперкалиемия.  
<sup>5</sup> головная боль напряжения, тензионная головная боль.  
<sup>6</sup> синусовая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, тахикардия.  
<sup>7</sup> дисфагия, ротоглоточный дискомфорт, боль в ротоглотке, раздражение в горле.  
<sup>8</sup> хронический гастрит, энтерит, гастрит, гастроэнтерит, желудочно-кишечное воспаление.  
<sup>9</sup> сухость во рту, сухость в горле.  
<sup>10</sup> лекарственная сыпь, высыпания, папулезная сыпь, зудящая сыпь.  
<sup>11</sup> зуд в глазах, кожный зуд, кожный зуд половых органов.  
<sup>12</sup> боль в пояснице, боль в груди при заболеваниях костно-мышечного аппарата, скелетно-мышечные боль, миалгия, боль в шее.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Максимальная рекомендованная доза препарата Энерзейр Бризхалер® 50 мкг + 150 мкг + 160 мкг один раз в день. В клинических исследованиях получены ограниченные данные о передозировке препаратом Энерзейр Бризхалер®. В случае подозрения на передозировку необходимо начать общую поддерживающую и симптоматическую терапию.

При передозировке могут развиваться признаки, симптомы или побочные эффекты, связанные с фармакологическим действием отдельных компонентов (например, тахикардия, тремор, ощущение сердцебиения, головная боль, тошнота, рвота, сонливость, желудочковая аритмия, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, повышенное внутриглазное давление (сопровождающееся болью в глазах, нарушением зрения или покраснением глаз), запор, затрудненное мочеиспускание, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Для лечения побочных эффектов бета<sub>2</sub>-адреномиметиков можно рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов, исключительно под наблюдением врача и с максимальной осторожностью, поскольку применение бета<sub>2</sub>-адреноблокаторов может спровоцировать развитие бронхоспазма. В тяжелых случаях может потребоваться госпитализация.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Исследования взаимодействия препарата Энерзейр Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводились. Информация о возможных лекарственных взаимодействиях препарата Энерзейр Бризхалер® основана на данных о возможном лекарственном взаимодействии при применении каждого из действующих веществ по отдельности. При ингаляционном применении препарата Энерзейр Бризхалер в клинических (терапевтических) дозах одновременно с другими лекарственными препаратами, развитие клинически значимых лекарственных взаимодействий, опосредованных данным препаратом, маловероятно в связи с малой концентрацией в плазме крови.

Одновременное ингаляционное применение индакатерола, гликопиррония и мометазона фуurato не влияет на фармакокинетику любого из действующих веществ в равновесном состоянии в сыворотке крови.

### *Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc*

Как и при применении других бета<sub>2</sub>-адреномиметиков, следует соблюдать осторожность при применении препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT, в связи с возможностью усиления воздействия этих препаратов на длину интервала QT. Лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT, могут повысить риск развития желудочковой аритмии.

*Лекарственные средства, способные вызвать гипокалиемию*

Одновременное применение с производными метилксантина, стероидами или не калийсберегающими диуретиками, может усилить потенциальный гипокалиемический эффект бета<sub>2</sub>-адреномиметиков (см. раздел «*Особые указания*»).

*Бета-адреноблокаторы*

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффект или препятствовать действию бета<sub>2</sub>-адреномиметиков. Поэтому препарат Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами при отсутствии веских причин для их совместного применения. В случае необходимости совместного применения обоих классов препаратов предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-адреноблокаторам (соблюдая при этом осторожность).

*Взаимодействие с ингибиторами СYP3A4 и P-гликопротеина*

Ингибирование СYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp) не влияет на безопасность применения препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> в терапевтических дозах.

Ингибирование основных ферментов, способствующих клиренсу индакатерола (СYP3A4 и P-gp) или мометазона фууроата (СYP3A4), увеличивает системную экспозицию индакатерола или мометазона фууроата в два раза.

Согласно опыту применения в клинических исследованиях в дозе 600 мкг вплоть до одного года, степень увеличения экспозиции индакатерола в результате лекарственных взаимодействий не вызывает опасений по безопасности.

Поскольку после ингаляции достигаются очень низкие концентрации в плазме крови, клинически значимые лекарственные взаимодействия с мометазона фууроатом представляются маловероятными. Однако при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, нелфинавира, ритонавира, кобицистата) возможно увеличение системной экспозиции мометазона фууроата.

*Циметидин или другие ингибиторы транспорта органических катионов*

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев циметидин, ингибитор транспорта органических катионов, влияющих на почечный клиренс гликопиррония, повышал общую экспозицию гликопиррония на 22 % (AUC) и понижал почечный клиренс на 23 %. Учитывая величину данных изменений, не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами транспорта органических катионов.

*Другие длительно действующие холинолитические препараты и длительно действующие бета<sub>2</sub>-адреномиметики*

Одновременное применение препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> с другими лекарственными препаратами, содержащими длительно действующие холинолитические препараты или длительно действующие бета<sub>2</sub>-адреномиметики, не изучалось и не рекомендуется ввиду

возможного развития нежелательных реакций.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

### ***Ухудшение течения заболевания***

Препарат Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> нельзя применять для купирования острых симптомов бронхиальной астмы, в том числе острых эпизодов бронхоспазма, для купирования которых требуется применение бронходилататоров короткого действия. Увеличение частоты применения бронходилататоров короткого действия с целью облегчения симптомов указывает на снижение контроля заболевания и необходимость осмотра пациента врачом. Без контроля врача пациенту не следует прекращать лечение препаратом, поскольку на фоне прекращения терапии возможно возобновление симптомов.

При применении препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> возможно развитие симптомов бронхиальной астмой, а также обострения заболевания.

Не рекомендовано резкое прекращение терапии препаратом. При неэффективности терапии по мнению пациента необходимо продолжить применение препарата и обратиться за консультацией врача. Увеличение частоты использования бронходилататоров короткого действия («спасательной терапии») указывает на ухудшение течения заболевания и требует пересмотра лечения. Внезапное прогрессирующее ухудшение бронхиальной астмы может быть жизнеугрожающим, в связи с чем пациенту необходимо срочное медицинское обследование.

### ***Реакции гиперчувствительности***

При применении препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> наблюдались случаи развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. При появлении признаков, свидетельствующих о развитии аллергической реакции, в особенности ангионевротического отека (включая затрудненное дыхание или затрудненное глотание, отек языка, губ и лица), крапивницы или кожной сыпи, следует немедленно прекратить применение препарата и сменить лечение на альтернативное.

### ***Парадоксальный бронхоспазм***

Как и в случае использования других препаратов для ингаляционного применения, терапия препаратом Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> может привести к развитию угрожающего жизни парадоксального бронхоспазма. При развитии парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> и сменить лечение на альтернативное.

### ***Действие бета<sub>2</sub>-адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему***

Как и другие лекарственные препараты, содержащие бета<sub>2</sub>-адреномиметики, препарат Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> может оказывать клинически значимое действие на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся в виде повышения артериального давления, увеличения частоты пульса и (или) возникновения соответствующих симптомов. При развитии таких

эффектов может потребоваться прекращение терапии.

Препарат Энерзейр Бризхалер® следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, сердечная аритмия, артериальная гипертензия), судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, а также у пациентов с повышенной чувствительностью к агонистам бета<sub>2</sub>-адренеренорецепторов.

В программе клинической разработки индакатерола / гликопиррония / мометазона фууроата из исследований исключали пациентов с нестабильной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе за последние 12 месяцев, левожелудочковой недостаточностью класса III / IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), аритмией, неконтролируемой артериальной гипертензией, цереброваскулярными заболеваниями, синдромом удлинённого интервала QT в анамнезе, а также пациенты, получавшие лечение лекарственными средствами с известной способностью удлинять интервал QTc. Таким образом, нет данных по безопасности у пациентов вышеуказанных категорий.

Кроме того, при применении бета<sub>2</sub>-адреномиметиков могут отмечаться следующие электрокардиографические изменения: уплощение зубца T, удлинение интервала QT и депрессия сегмента ST (однако клиническая значимость этих изменений не установлена). Таким образом, у пациентов с подтвержденным или предполагаемым удлинением интервала QT или у пациентов, получающих препараты, оказывающие влияние на интервал QT, следует с осторожностью применять длительно действующие бета<sub>2</sub>-агонисты (ДДБА) или комбинированные препараты, содержащие ДДБА, в том числе препарат Энерзейр Бризхалер®.

#### ***Гипокалиемия при применении бета-адреномиметиков***

У некоторых пациентов при применении бета<sub>2</sub>-адреномиметиков может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение содержания калия в сыворотке крови обычно бывает преходящим и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой гипокалиемия может быть вызвана гипоксией и сопутствующей терапией, что в свою очередь может увеличивать предрасположенность к развитию сердечной аритмии. В клинических исследованиях при применении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах не наблюдалось клинически значимых эффектов гипокалиемии.

#### ***Гипергликемия***

При ингаляции высоких доз бета<sub>2</sub>-адреномиметиков с глюкокортикостероидами возможно повышение концентрации глюкозы в плазме крови. При иницировании терапии препаратом у пациентов с сахарным диабетом следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

Применение препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов с сахарным диабетом I типа или неконтролируемым сахарным диабетом II типа не изучено.

#### ***Холинолитическое действие гликопиррония***

Как и другие антихолинергические лекарственные препараты, Энерзейр Бризхалер® следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. Следует проинформировать пациента о признаках и симптомах острого приступа закрытоугольной глаукомы и о необходимости прекратить применение препарата, а также незамедлительно обратиться к врачу при возникновении соответствующих признаков и симптомов.

#### ***Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени***

Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), включая пациентов с терминальной стадией ХБП, требующей диализа. Препарат Энерзейр Бризхалер® следует применять только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

#### ***Профилактика инфекций полости рта и глотки***

Чтобы снизить риск кандидозной инфекции ротоглотки, пациентам следует рекомендовать полоскать рот или полоскать горло водой, не глотая ее, или чистить зубы после вдыхания предписанной дозы.

#### ***Системные эффекты глюкокортикостероидов***

При применении ингаляционных глюкокортикостероидов возможно развитие системных эффектов, особенно при их применении в высоких дозах и в течение продолжительного периода времени. Данные явления возникают реже, чем при применении пероральных глюкокортикостероидов, также они могут различаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов и применяемых глюкокортикостероидов.

У пациентов с туберкулезом легких или хронической или нелеченой инфекцией препарат Энерзейр Бризхалер® следует применять с осторожностью.

#### ***Вспомогательные вещества***

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, полной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать Энерзейр Бризхалер®.

#### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

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

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Капсулы с порошком для ингаляций (в дозировке 50 мкг + 150 мкг + 80 мкг или 50 мкг + 150 мкг + 160 мкг).

По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ и ПЭТ/Ал (Ал/Ал). По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению и устройством для ингаляций (Бризхалер®) в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

В оригинальной упаковке (в пачке), в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ**

36 месяцев.

Препарат не применять по истечении срока годности.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ****Производство готовой лекарственной формы**

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland;

Зигфрид Барбера С.Л., Ронда Санта Мария, 158, Барбера дель Валлес, 08210, Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

**Первичная упаковка**

Зигфрид Барбера С.Л., Ронда Санта Мария, 158, Барбера дель Валлес, 08210, Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

**Вторичная/потребительская упаковка**

Зигфрид Барбера С.Л., Ронда Санта Мария, 158, Барбера дель Валлес, 08210, Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda Santa Maria, 158, 08210 Barbera Del Valles, Barcelona, Spain

**Выпускающий контроль качества**

Новартис Фармасьютика С.А., Гран Виа де лес Кортс Каталанес, 764, Барселона, 08013

Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, Barcelona, 08013 Barcelona, Spain

**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

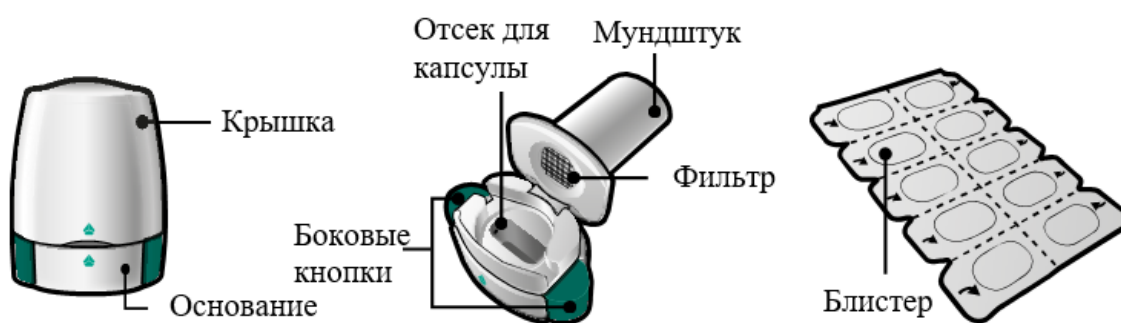
тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ БРИЗХАЛЕР®

В упаковку лекарственного препарата Энерзейр Бризхалер® входит:

- Одно устройство для ингаляций – Бризхалер®;
- Один или несколько блистеров с капсулами с порошком для ингаляций.



**Устройство для ингаляций**

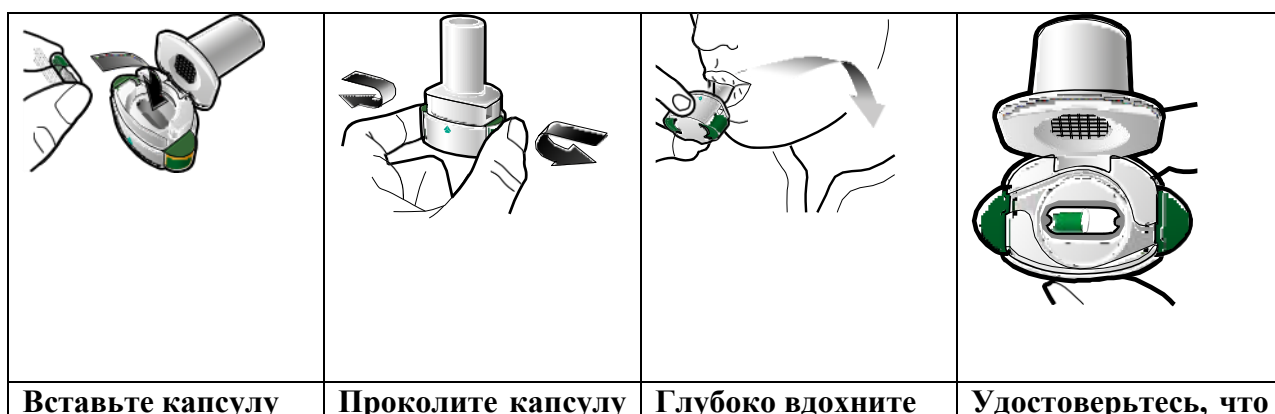
**Основание устройства**

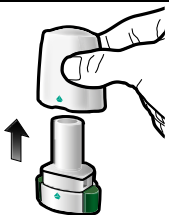
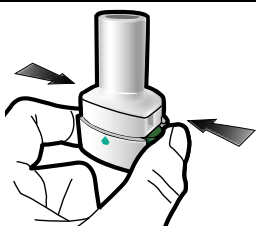

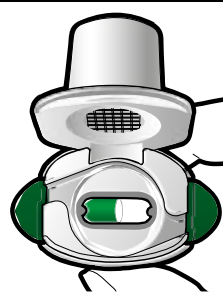
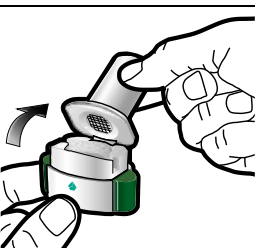
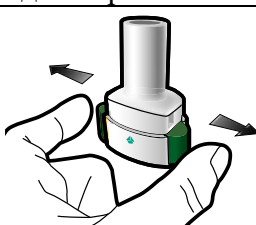
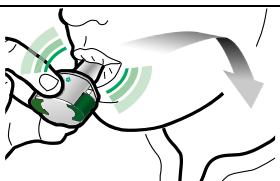
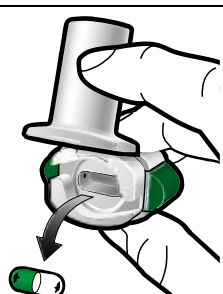
**Блистер**



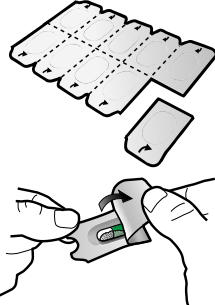

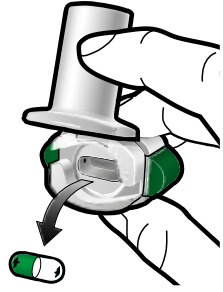
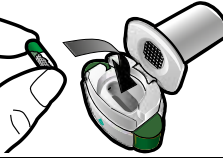
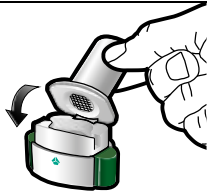
В этом разделе приведены указания по использованию устройства для ингаляций, а также уходу за ним. Пожалуйста, перед использованием устройства Бризхалер® внимательно ознакомьтесь с инструкцией и следуйте приведенным рекомендациям.

При возникновении дополнительных вопросов обратитесь к медицинскому специалисту.

Перед использованием устройства **полностью прочитайте нижеприведенные инструкции.**



	и отпустите		капсула пуста
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Убедитесь</b>
			
<p><b>Шаг 1a:</b> <b>Снимите крышку</b></p>	<p><b>Шаг 2a:</b> <b>Проколите капсулу один раз</b> Держите устройство для ингаляций в вертикальном положении. Проколите капсулу, одновременно нажав на обе боковые кнопки. При прокалывании капсулы должен раздаваться щелчок. Не прокалывайте капсулу более одного раза.</p>	<p><b>Шаг 3a:</b> <b>Сделайте полный выдох</b> Не дуйте в устройство для ингаляций.</p>	<p><b>Убедитесь, что капсула пуста</b> Откройте устройство для ингаляций и убедитесь, что в капсуле не осталось порошка.</p>
			
<p><b>Шаг 1b</b> <b>Откройте Бризхалер</b></p>	<p><b>Шаг 2b</b> <b>Отпустите боковые кнопки</b></p>	<p><b>Шаг 3b</b> <b>Глубоко вдохните препарат</b> Держите устройство для ингаляций как показано на рисунке. Вложите мундштук устройства в рот и плотно сожмите его губами. <u>Не нажимайте на боковые кнопки.</u> Сделайте быстрый и</p>	<p><b>Убедитесь, что капсула пуста</b> Откройте устройство для ингаляций и убедитесь, что в капсуле не осталось порошка. Если в капсуле остался порошок: Закройте ингалятор. Повторите шаги 3a–3d.</p>

		<p>максимально глубокий вдох. Во время ингаляции вы услышите дребезжащий звук. Вы можете почувствовать вкус препарата во время вдоха.</p>	 Порошок остался	 Пустая капсула
				
<p><b>Шаг 1с:</b> <b>Извлеките капсулу из блистера</b> Отделите одну ячейку с капсулой от блистерной упаковки. Снимите с блистера покрывную фольгу и извлеките капсулу. <b>Не нажимайте на блистер, чтобы извлечь капсулу. Не глотайте капсулу.</b></p>		<p><b>Шаг 3с</b> <b>Задержите дыхание</b> Задержите дыхание не более чем на 5 секунд.</p>	<p><b>Утилизируйте пустую капсулу</b> Пустую капсулу можно утилизировать с домашними отходами. Закройте устройство для ингаляций и наденьте на него крышку.</p>	
				
<p><b>Шаг 1d:</b> <b>Вставьте капсулу</b> Никогда не помещайте капсулу непосредственно в мундштук.</p>		<p><b>Шаг 3d:</b> <b>Прополощите рот</b> После каждого применения прополощите рот водой, не проглатывая.</p>		
				
<p><b>Шаг 1е</b> <b>Закройте Бризхалер</b></p>				

### **Важная информация**

Капсулы препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> должны храниться в блистерной упаковке и извлекаться непосредственно перед использованием.

При извлечении капсулы из блистера не продавливайте ее через фольгу.

Не глотайте капсулу.

Не используйте капсулы препарата Энерзейр Бризхалер<sup>®</sup> с другими устройствами для ингаляций.

Не используйте устройство для ингаляций Бризхалер<sup>®</sup> с другими препаратами.

Не помещайте капсулы в рот или мундштук устройства для ингаляций.

Не нажимайте на боковые кнопки более одного раза.

Не дуйте в мундштук.

Не нажимайте на боковые кнопки при вдохе через мундштук.

Берите капсулы только сухими руками.

Не мойте ингалятор водой.

### **Чистка устройства для ингаляций**

Протрите мундштук внутри и снаружи чистой сухой тканью без ворса, чтобы очистить его от остатков порошка. Храните ингалятор сухим. Не мойте ингалятор водой.

### **Утилизация ингалятора после использования**

После использования всех капсул устройство для ингаляций необходимо утилизировать.

Информацию о способах утилизации препарата и ингалятора можно получить у фармацевта.

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»

Иванов В. А.