МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-003336/09- 230117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФОРАДИЛ КОМБИ

Капсул с порошком для ингаляций набор

Новартис Фармасьютика С.А., Испания
Изменение № 1

Дата внесения изменения с «_____» 230117 **20_____ г.**

Старая редакция	Новая редакция
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Форадил Комби	**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Форадил Комби
ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ: Будесонид+Формотерол	**ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Будесонид+Формотерол
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***Фармакодинамика*** **Формотерол** Формотерол является селективным агонистом бета$_2$-адренорецепторов. Он оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Действие препарата наступает быстро (в пределах 1-3 минут) и сохраняется в течение 12 часов после ингаляции. При применении терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях. Формотерол тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток.	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Фармакодинамика*** **Формотерол** Формотерол является селективным агонистом бета$_2$-адренорецепторов. Он оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Действие препарата наступает быстро (в пределах 1-3 минут) и сохраняется в течение 12 часов после ингаляции. При применении терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях. Формотерол тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток **пассивно сенсибилизированных**

Старая редакция	Новая редакция
В экспериментах на животных были показаны некоторые противовоспалительные свойства препарата, такие как способность препятствовать развитию отека и накоплению клеток воспаления.	**легких человека.** В **доклинических исследованиях** были показаны некоторые противовоспалительные свойства **формотерола**, такие как способность препятствовать развитию отека и накоплению **воспалительных** клеток. **В доклинических исследованиях *in vitro* было показано, что рацемический формотерол и его (R,R) и (S,S) энантиомеры являются высокоселективными агонистами бета$_2$-адренорецепторов. (S,S) энантиомер был в 800-1000 раз менее активен, чем (R,R) энантиомер и не оказывал негативного воздействия на активность (R,R) энантиомера в отношении влияния на гладкую мускулатуру трахеи. Не было получено фармакологических доказательств преимущества применения одного из этих двух энантиомеров, по сравнению с рацемической смесью.**
Клинические исследования показали, что препарат эффективно предотвращает бронхоспазм, вызываемый вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином. Поскольку бронхорасширяющий эффект формотерола остается выраженным в течение 12 часов после ингаляции, применение препарата 2 раза в сутки для длительной поддерживающей терапии	**В клинических исследованиях показано, что формотерол** эффективно предотвращает бронхоспазм, **вызванный** вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином. Поскольку бронхорасширяющий эффект формотерола остается выраженным в течение 12 часов после ингаляции, применение препарата 2 раза в сутки для длительной поддерживающей терапии

Старая редакция	Новая редакция
позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких в дневное и ночное время.	позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких в дневное и ночное время.
У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения формотерол также вызывает быстрое наступление бронхорасширяющего эффекта и улучшение качества жизни.	У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения формотерол, **применяемый в виде ингаляций при помощи Аэролайзера в дозах по 12 или 24 мкг 2 раза в день,** вызывает быстрое наступление бронхорасширяющего эффекта**, который продолжается в течение минимум 12 часов** и **сопровождается улучшением** качества жизни.
Будесонид Будесонид является глюкокортикостероидом (ГКС) для ингаляционного применения, практически не обладающим системным действием. Как и другие ингаляционные глюкокортикостероиды, будесонид оказывает фармакологические эффекты посредством взаимодействия с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами. Будесонид оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, увеличивает продукцию липокортина, являющегося ингибитором фосфолипазы	**Будесонид** Будесонид является глюкокортикостероидом (ГКС) **с выраженным местным действием и** практически не **обладает** системным действием. Как и другие ингаляционные **ГКС**, будесонид оказывает фармакологические эффекты посредством взаимодействия с внутриклеточными **глюкокортикостероидными** рецепторами**, вследствие чего подавляется производство различных цитокинов, хемокинов, ферментов и молекул клеточной адгезии**.

Старая редакция	Новая редакция
А2, тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез продуктов метаболизма арахидоновой кислоты - циклических эндоперекисей и простагландинов; предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает выраженность процессов инфильтрации и грануляции, образование субстанции хемотаксиса (что объясняет эффективность при аллергических реакциях замедленного типа); тормозит высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток (аллергическая реакция немедленного типа). Увеличивает количество "активных" бета-адренорецепторов, восстанавливает реакцию пациента на бронходилятаторы, позволяя уменьшить частоту их применения, уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и уменьшает гиперреактивность дыхательных путей; мукоцилиарный клиренс.	
Терапевтический эффект препарата у пациентов, нуждающихся в лечении ГКС, развивается в среднем в течение 10 дней после начала терапии. При регулярном применении у пациентов с бронхиальной астмой будесонид уменьшает выраженность хронического воспаления в легких и таким образом	**Максимальный** терапевтический эффект препарата у пациентов, нуждающихся в лечении ГКС, развивается в среднем в течение 10 дней после начала терапии. При регулярном применении у пациентов с бронхиальной астмой будесонид уменьшает выраженность хронического воспаления в легких и таким образом

Старая редакция	Новая редакция
улучшает их функцию, облегчает симптомы бронхиальной астмы, снижает гиперреактивность бронхов и предупреждает развитие обострения заболевания.	улучшает их функцию, облегчает симптомы бронхиальной астмы, снижает гиперреактивность бронхов и предупреждает развитие обострения заболевания.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Формотерол	**Формотерол**
	Терапевтический диапазон доз формотерола составляет от 12 мкг до 24 мкг 2 раза в день. Данные по фармакокинетике формотерола получены у здоровых добровольцев после ингаляции формотерола в дозах, превышающих рекомендуемые, и у пациентов с ХОБЛ после ингаляции формотерола в терапевтических дозах.
Всасывание	*Всасывание*
После однократной ингаляции 120 мкг здоровыми добровольцами формотерол быстро всасывается;	После однократной ингаляции 120 мкг здоровыми добровольцами формотерол быстро всасывается **в плазму крови,**
максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 266 пмоль/л и достигается в течение 5 минут после ингаляции. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Абсорбция - 65%, TC_{max} – 0,5-1 ч.	максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 266 пмоль/л и **достигалась** через 5 минут после ингаляции.
У пациентов с ХОБЛ, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, его концентрация в плазме крови, измеренная через 10 минут, 2 часа и 6 часов после ингаляции, находилась в диапазонах 11,5-25,7 пмоль/л и 23,3-50,3 пмоль/л	У пациентов с ХОБЛ, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, концентрация **формотерола** в плазме крови, измеренная через 10 минут, 2 часа и 6 часов после ингаляции, находилась в диапазонах 11,5-25,7 пмоль/л и 23,3-50,3 пмоль/л

Старая редакция	Новая редакция
соответственно. При изучении суммарной экскреции формотерола и его (R,R) и (S,S) энантиомеров с мочой, показано, что концентрация в системном кровотоке повышается пропорционально величине ингалируемой дозы (12-96 мкг). После ингаляционного применения препарата в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель экскреция препарата в неизмененном виде с мочой у пациентов с бронхиальной астмой увеличивалась на 63-73%, а у пациентов с ХОБЛ – на 19-38%. Это указывает на некоторую кумуляцию препарата в плазме крови после многократных ингаляций. При этом не отмечалось большей кумуляции одного из энантиомеров формотерола по сравнению с другим после повторных ингаляций. Так же, как это сообщалось и для других лекарственных средств, применяемых в виде ингаляций, большая часть препарата, применяемого с помощью ингалятора, проглатывается (около 90%) и затем всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При применении 80 мкг 3Н-меченого препарата внутрь у двух здоровых добровольцев абсорбировалось по меньшей мере 65% препарата. *Связывание с белками плазмы крови и распределение*	соответственно. **В исследованиях, изучавших суммарное выведение формотерола и его (R,R) и (S,S) энантиомеров с мочой, было показано, что количество формотерола в системном кровотоке повышается пропорционально дозе (12-96 мкг).** После ингаляционного применения **формотерола** в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель **выведение неизмененного формотерола почками** у пациентов с бронхиальной астмой **увеличивалось** на 63-73%, а у пациентов с ХОБЛ – на 19-38%. Это указывает на некоторую кумуляцию **формотерола** в плазме крови после многократных ингаляций. При этом не отмечалось большей кумуляции одного из энантиомеров формотерола по сравнению с другим после повторных ингаляций. Так же, как это сообщалось и для других лекарственных средств, применяемых в виде ингаляций, большая часть **формотерола в этом случае,** проглатывается и затем всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При применении 80 мкг 3Н-меченого **формотерола** внутрь у двух здоровых добровольцев **всасывалось** по меньшей мере 65% **дозы**. ***Распределение***

Старая редакция	Новая редакция
Связывание препарата с белками плазмы составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки - 34%.	Связывание препарата с белками плазмы **крови** составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки **крови** – 34%.
В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.	В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.
Метаболизм	*Метаболизм*
Основным путем метаболизма формотерола является прямая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Другой путь метаболизма - О-деметилирование с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронидацией).	Основным путем метаболизма формотерола является прямая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Другой путь метаболизма – О-деметилирование с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронидацией).
Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию препарата с сульфатом с последующим деформилированием. Множество изоферментов участвуют в процессах глюкуронидации (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и О-деметилирования (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) препарата, что предполагает низкую вероятность лекарственного взаимодействия посредством ингибирования какого-либо изофермента, принимающего участие в метаболизме формотерола. В терапевтических концентрациях препарат не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450.	Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию **формотерола** с сульфатом с последующим деформилированием. Множество изоферментов участвуют в процессах глюкуронидации (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и О-деметилирования (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) **формотерола**, что предполагает низкую вероятность лекарственного взаимодействия посредством ингибирования какого-либо изофермента, принимающего участие в метаболизме формотерола. В терапевтических концентрациях **формотерол** не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450.
Выведение	*Выведение*

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10% и 7% дозы, соответственно, определялось в моче в неизмененном виде.	У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших **формотерол** в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10% и 7% дозы соответственно определялось в моче в **виде неизмененного вещества**.
Рассчитанные доли (R,R) и (S,S) энантиомеров неизмененного препарата в моче составляют 40% и 60%, соответственно, после применения дозы формотерола (12-120 мкг) однократно у здоровых добровольцев и после однократного и повторного применения дозы формотерола у пациентов с бронхиальной астмой.	Рассчитанные доли (R,R) и (S,S) энантиомеров неизмененного **вещества** в моче составляют 40% и 60% соответственно после применения дозы формотерола (12-120 мкг) однократно у здоровых добровольцев и после однократного и повторного применения у пациентов с бронхиальной астмой.
Активное вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма: почками - 70%, через кишечник - 30%.	Активное вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма: **около 2/3 от применяемой внутрь дозы выводится** почками, **около 1/3** – через кишечник.
Почечный клиренс препарата составляет 150 мл/мин. $T_{1/2}$ - 2-3 ч.	Почечный клиренс **формотерола** составляет 150 мл/мин.
У здоровых добровольцев конечный период полувыведения препарата из плазмы крови после однократной ингаляции формотерола в дозе 120 мкг составляет 10 ч; конечный период полувыведения (R,R) и (S,S) энантиомеров, рассчитанный по экскреции с мочой, составлял 13,9 и 12,3 часа, соответственно.	У здоровых добровольцев конечный период полувыведения из плазмы крови после однократной ингаляции формотерола в дозе 120 мкг составляет 10 ч; конечный период полувыведения (R,R) и (S,S) энантиомеров, рассчитанный по **выведению** с мочой, составлял 13,9 и 12,3 часа соответственно.
Фармакокинетика у отдельных групп пациентов	***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***
Пол	*Пол*

Старая редакция	Новая редакция
После корректировки по массе тела фармакокинетические параметры формотерола у мужчин и женщин не имеют существенных различий.	После корректировки по массе тела фармакокинетические параметры формотерола у мужчин и женщин не имеют существенных различий.
Пациенты в возрасте ≥ 65 лет	*Пациенты в возрасте ≥ 65 лет*
Фармакокинетика формотерола у пациентов ≥ 65 лет не изучалась.	Фармакокинетика формотерола у пациентов ≥ 65 лет не изучалась.
Пациенты в возрасте ≤ 18 лет	*Пациенты в возрасте ≤ 18 лет*
В клиническом исследовании у детей в возрасте 5-12 лет с бронхиальной астмой, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, экскреция неизмененного формотерола с мочой увеличивалась на 18-84% по сравнению с соответствующим показателем, измеренным после первой дозы.	В клиническом исследовании у детей в возрасте 5-12 лет с бронхиальной астмой, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, **выведение** неизмененного формотерола с мочой увеличивалась на 18-84% по сравнению с соответствующим показателем, измеренным после первой дозы.
В клинических исследованиях у детей в моче определялось около 6% неизмененного препарата.	В клинических исследованиях у детей в моче определялось около 6% неизмененного **формотерола**.
Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек	*Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек*
Фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек не изучалась.	Фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек не изучалась.
Будесонид	**Будесонид**
Абсорбция	***Всасывание***
Будесонид быстро и полностью абсорбируется после ингаляции, максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается сразу после применения. После ингаляции будесонида с учетом оседания препарата на слизистой	Будесонид быстро и полностью **всасывается в легких**, максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается сразу после применения. После ингаляции будесонида с учетом оседания на слизистой

Старая редакция	Новая редакция
ротоглотки абсолютная биодоступность составляет 73%. Абсолютная биодоступность при приеме препарата внутрь составляет ± 10%.	ротоглотки абсолютная биодоступность составляет 73%. **Вследствие выраженного пресистемного метаболизма в печени, всасывается лишь 10-13% будесонида, попавшего в желудочно-кишечный тракт.**
Распределение	*Распределение*
	Связывание будесонида с белками плазмы крови составляет от 85 до 90% при концентрации от 1 до 100 нмоль. Будесонид широко распределяется в тканях. Объем распределения будесонида в равновесном состоянии составляет около 183 - 301 л. В **доклинических** исследованиях будесонид накапливался в **высокой концентрации в**
Объем распределения препарата составляет 3 л/кг.	
В исследованиях будесонид накапливался	
в селезенке, лимфатических узлах, вилочковой железе, коре надпочечников, репродуктивных органах и бронхах, а также проникал через плацентарный барьер.	селезенке, лимфатических узлах, вилочковой железе, коре надпочечников, репродуктивных органах и бронхах, а также проникал через **гематоплацентарный** барьер. **Будесонид проникает в грудное молоко. Среднее соотношение концентрации молоко/кровь матери составило 0,46. Расчетная суточная доза, получаемая ребенком с молоком, составляет 0,3% от суточной материнской дозы. Даже при условии абсолютной биодоступности у ребенка после приема внутрь с молоком, концентрация в крови младенца в 600 раз меньше таковой у матери.**

Старая редакция	Новая редакция
Метаболизм Будесонид не метаболизируется в легких. Системный клиренс ингаляционно введенного препарата - 0,5 л/мин. Связь с белками плазмы - 88%. После всасывания препарат практически полностью (около 90%) метаболизируется в печени с образованием нескольких неактивных метаболитов (биологическая активность в 100 раз меньше по сравнению с будесонидом), включая 6ß-гидроксибудесонид и 16α-гидроксипреднизолон (системный клиренс – 1,4 л/мин). Будесонид обладает высоким системным клиренсом - 84 л/ч и коротким периодом полувыведения - 2,8 ч. Основной путь метаболизма будесонида в печени с помощью изофермента CYP3A4 системы Р450 может изменяться под воздействием ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4. *Выведение* $T_{1/2}$ - 2-2,8 ч. Выводится через кишечник в виде метаболитов - 10%, почками - 70%. Концентрация будесонида в плазме крови увеличивается у пациентов с заболеванием печени.	*Метаболизм* Будесонид не метаболизируется в легких. После всасывания препарат метаболизируется в печени с образованием нескольких неактивных метаболитов, включая 6ß-гидроксибудесонид и 16α-гидроксипреднизолон. Основной путь метаболизма будесонида в печени с помощью изофермента CYP3A4 системы Р450 может изменяться под воздействием ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4. *Выведение* **У здоровых добровольцев после ингаляции меченного радиоактивным изотопом будесонида (через дозирующий ингалятор), примерно 32% от дозы были выявлены в моче, а 15% от дозы - в кале. После ингаляции в моче обнаруживался 16α-гидроксипреднизолон, но не будесонид.** Будесонид обладает высоким системным клиренсом - 84 л/ч и коротким периодом полувыведения - 2,8 - **5** ч.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика у отдельных групп пациентов *Пациенты в возрасте < 18 лет* Фармакокинетика будесонида у детей не изучалась. Вместе с тем данные по другим ингаляционным препаратам, содержащим будесонид, позволяют предположить, что клиренс препарата у детей старше 3 лет примерно на 50% выше по сравнению с взрослыми пациентами.	*Фармакокинетика у отдельных групп пациентов* ***Пол*** **После корректировки по массе тела фармакокинетические параметры будесонида у мужчин и женщин не имеют существенных различий.** *Пациенты в возрасте < 18 лет* Фармакокинетика будесонида у детей не изучалась. Вместе с тем данные по другим ингаляционным препаратам, содержащим будесонид, позволяют предположить, что клиренс препарата у детей старше 3 лет примерно на 50% выше по сравнению с взрослыми пациентами. ***Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек*** **Фармакокинетика будесонида у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек не изучалась.**
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ***Будесонид+Формотерол*** - Повышенная чувствительность к формотеролу или любому другому компоненту препарата. - Повышенная чувствительность к будесониду или любому другому компоненту препарата. - Детский возраст до 6 лет. - Период грудного вскармливания. - Активный туберкулез легких. Не рекомендовано пациентам с редкими	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** ***Будесонид+Формотерол*** - Повышенная чувствительность к формотеролу или любому другому компоненту препарата. - Повышенная чувствительность к будесониду или любому другому компоненту препарата. - Детский возраст до 6 лет. - Период грудного вскармливания. - Для будесонида - активный туберкулез легких. Не рекомендовано пациентам с редкими

Старая редакция	Новая редакция
наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу.	наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ *Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.* **Формотерол** Соблюдение особой осторожности при применении формотерола (особенно при уменьшении дозы) и тщательное наблюдение за пациентами требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца; нарушения ритма и проводимости сердца, особенно атриовентрикулярная блокада III степени; заболевания сердца в стадии декомпенсации (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени); идиопатический подклапанный аортальный стеноз; артериальная гипертензия тяжелой степени, аневризма аорты; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT корригированный > 0,44 сек), гипокалиемия, гипокальциемия	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** **Формотерол** Соблюдение особой осторожности при применении формотерола (особенно **с точки зрения режима дозирования**) и тщательное наблюдение **пациента** требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца; нарушения **сердечного** ритма и проводимости, особенно атриовентрикулярная блокада III степени; заболевания сердца в стадии декомпенсации (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени); идиопатический **гипертрофический субаортальный** стеноз; артериальная гипертензия тяжелой степени; аневризма; феохромоцитома; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT**c** (QT корригированный > 0,44 сек).

Старая редакция	Новая редакция
и феохромоцитома. Учитывая гипергликемический эффект, свойственный бета$_2$-адреномиметикам, включая формотерол, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный регулярный контроль концентрации глюкозы крови. **Будесонид** Поскольку будесонид не эффективен для купирования острого бронхоспазма, препарат не следует применять в качестве основной терапии при астматическом статусе или других острых астматических состояниях. Следует соблюдать осторожность при применении будесонида у пациентов с неактивным туберкулезом легких, с грибковыми, бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей, циррозом печени, глаукомой, гипотиреозом. Также, учитывая возможность развития грибковых поражений, следует с осторожностью применять препарат при бронхоэктазах и пневмокониозе.	Учитывая гипергликемический эффект, свойственный бета$_2$-адреномиметикам, включая формотерол, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный регулярный контроль концентрации глюкозы крови. **Будесонид** Поскольку будесонид не эффективен для купирования острого бронхоспазма, препарат не следует применять в качестве основной терапии при астматическом статусе или других острых астматических состояниях. Следует соблюдать осторожность при применении будесонида у пациентов с неактивным туберкулезом легких, с грибковыми, бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей, циррозом печени, глаукомой, гипотиреозом. Также, учитывая возможность развития грибковых поражений, следует с осторожностью применять препарат при бронхоэктазах и пневмокониозе.
Беременность и период грудного вскармливания **Формотерол** Безопасность применения формотерола при беременности и в период лактации до настоящего времени не установлена. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** **Формотерол** Безопасность применения формотерола при беременности и в период лактации до настоящего времени не установлена. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если

Старая редакция	Новая редакция
предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Формотерол, так же как и другие β_2-адреномиметики, может угнетать родовую деятельность вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки). Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко. Пациенткам, получающим лечение формотеролом, следует отказаться от грудного вскармливания. **Будесонид** В экспериментальных исследованиях у животных выявлено возможное тератогенное действие глюкокортикостероидов (ГКС). Нет данных о тератогенном действии будесонида или о наличии у препарата репродуктивной токсичности при применении у человека. Применение препарата в период беременности	предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Формотерол, так же как и другие **бета$_2$**-адреномиметики, может угнетать родовую деятельность вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки). Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко **у человека, в связи с чем следует прекратить грудное вскармливание при необходимости применения препарата в данный период.** **Будесонид** **Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения будесонида у беременных женщин не проводилось. По результатам крупного эпидемиологического исследования применения ингаляционного будесонида во время беременности неблагоприятного воздействия на плод или новорожденного не выявлено.** В **доклинических** исследованиях выявлено возможное тератогенное **и фетотоксическое** действие ГКС.

Старая редакция	Новая редакция
возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости проведения терапии ГКС во время беременности их предпочтительно применять в виде ингаляций, так как глюкокортикостероиды для ингаляционного применения оказывают меньшее системное действие по сравнению с лекарственными формами для приема внутрь.	
Будесонид выделяется в грудное молоко. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.	Будесонид выделяется в грудное молоко. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.
Фертильность Данных о влиянии препарата на фертильность нет. Исследования не выявили влияния на фертильность у животных при пероральном применении формотерола и подкожном введении будесонида.	***Фертильность*** Данных о влиянии препарата на фертильность нет. **В доклинических исследованиях не выявлено** влияния на фертильность при пероральном применении формотерола и подкожном введении будесонида.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Формотерол и будесонид предназначены для ингаляционного применения.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Препарат Форадил Комби предназначен** для ингаляционного применения **у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше.**
Препараты представляют собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только с помощью специального устройства – Аэролайзера, который входит в комплект упаковки.	**Препарат Форадил Комби представляет** собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только с помощью специального устройства – Аэролайзера, который входит в комплект упаковки. **Препарат не предназначен**

Старая редакция	Новая редакция
	для приема внутрь.
Формотерол и будесонид следует применять индивидуально, в минимальной эффективной дозе.	Формотерол и будесонид следует применять индивидуально, в минимальной эффективной дозе.
При достижении контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии формотеролом, необходимо рассмотреть возможность постепенного уменьшения дозы препарата. Уменьшение дозы формотерола проводят под регулярным врачебным контролем.	При достижении контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии формотеролом необходимо рассмотреть возможность постепенного **снижения** дозы препарата. **Снижение** дозы формотерола проводят под регулярным врачебным контролем.
На фоне обострения бронхиальной астмы не следует проводить лечение формотеролом или изменять дозу препарата. Формотерол не следует применять для купирования острых приступов бронхиальной астмы.	На фоне обострения бронхиальной астмы не следует проводить лечение формотеролом или изменять дозу препарата. Формотерол не следует применять для купирования острых приступов бронхиальной астмы.
При проведении терапии с использованием ингаляционного устройства следует постепенно подбирать дозу препарата до доз достаточных для поддержания терапевтического эффекта.	При проведении терапии с использованием ингаляционного устройства следует постепенно подбирать дозу препарата до **достижения дозы, достаточной** для поддержания терапевтического эффекта.
Будесонид+Формотерол	
Взрослые	
Предварительная ингаляция бета-адреномиметиков расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида в дыхательные пути и усиливает его терапевтический эффект, поэтому поддерживающая терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ проводится в следующей последовательности:	

Старая редакция	Новая редакция
1 - ингаляция формотерола, 2 - ингаляция будесонида.	
	Бронхиальная астма ***Взрослые***
1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в сутки.	**При бронхиальной астме доза** формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в сутки. **Формотерол следует применять только в качестве дополнительной терапии к ингаляционным ГКС (например, будесониду).**
Не следует превышать максимальную рекомендованную дозу препарата для взрослых (48 мкг в сутки). Учитывая, что максимальная суточная доза формотерола составляет 48 мкг, при необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в сутки для облегчения симптомов бронхиальной астмы. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, чаще, чем 2 дня в неделю), пациенту следует проконсультироваться с врачом для рассмотрения вопроса об изменении терапии, так как это может указывать на ухудшение течения заболевания.	Не следует превышать максимальную рекомендованную дозу препарата для взрослых (48 мкг в сутки). Учитывая, что максимальная суточная доза формотерола составляет 48 мкг, при необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в сутки для облегчения симптомов бронхиальной астмы. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, чаще, чем 2 дня в неделю), пациенту следует проконсультироваться с врачом **с целью пересмотра терапии,** так как **данное явление** может указывать на ухудшение течения заболевания.
2. Минимальная доза будесонида в одной капсуле составляет 200 мкг. Не следует применять препарат, если требуется применение однократной дозы менее 200 мкг. У взрослых пациентов с	Минимальная доза будесонида в одной капсуле составляет 200 мкг. Не следует применять препарат, если требуется применение однократной дозы менее 200 мкг. У взрослых пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
бронхиальной астмой легкой степени тяжести лечение начинают с минимальной эффективной дозы, составляющей 200 мкг/день. Поддерживающая доза будесонида для взрослых пациентов составляет 400-800 мкг в сутки в 2 приема (по 200-400 мкг 2 раза в сутки). При обострении бронхиальной астмы во время перевода пациента с применения лекарственных форм ГКС для приема внутрь на ингаляционные формы или при уменьшении дозы лекарственных форм ГКС для приема внутрь будесонид следует применять в дозе 1600 мкг/сут в 2-4 приема.	бронхиальной астмой легкой степени тяжести лечение начинают с минимальной эффективной дозы, составляющей 200 мкг/день. Поддерживающая доза будесонида для взрослых пациентов составляет 400-800 мкг в сутки в 2 приема (по 200-400 мкг 2 раза в сутки). При обострении бронхиальной астмы во время перевода пациента с применения лекарственных форм ГКС для приема внутрь на ингаляционные формы или при уменьшении дозы лекарственных форм ГКС для приема внутрь будесонид следует применять в дозе 1600 мкг/сут в 2-4 приема. **Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от потребностей пациента. Следует применять наименьшую дозу, обеспечивающую терапевтический эффект. Будесонид следует применять ежедневно, на регулярной основе. При переходе на другое устройство для ингаляции следует повторно подбирать дозу препарата. После каждой ингаляции будесонида следует прополоскать рот водой с целью снижения риска развития грибковой инфекции.**
Дети в возрасте ≥ 6 лет 1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мкг 2 раза в сутки. Максимальная	***Дети в возрасте ≥ 6 лет*** Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мкг 2 раза в сутки. Максимальная

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуемая доза препарата составляет 24 мкг в сутки.	рекомендуемая доза препарата составляет 24 мкг в сутки. **Препарат не следует применять для купирования острых приступов бронхиальной астмы. Для купирования острого приступа необходимо применение агонистов бета$_2$-адренорецепторов короткого действия.**
2. В связи с отсутствием клинического опыта у детей младше 6 лет будесонид не следует применять у пациентов этой возрастной группы. Лечение у детей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести следует начинать с дозы 200 мкг/день. Доза будесонида для регулярной поддерживающей терапии составляет 100-200 мкг 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу будесонида можно повышать до максимальной – 800 мкг/сут.	В связи с отсутствием клинического опыта у детей младше 6 лет будесонид не следует применять у пациентов этой возрастной группы. Лечение у детей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести следует начинать с дозы 200 мкг/день. Доза будесонида для регулярной поддерживающей терапии составляет **400 мг в 2 приема** (по 200 мкг 2 раза в сутки). В случае необходимости дозу будесонида можно повышать до максимальной – 800 мкг/сут. ***Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)*** **Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в сутки.** **Не следует превышать максимальную рекомендованную дозу препарата для взрослых (48 мкг в сутки).** **Поддерживающая доза будесонида для взрослых пациентов составляет 400-800 мкг в сутки в 2 приема (по 200-400 мкг 2 раза в сутки).**

Старая редакция	Новая редакция
	При обострении бронхиальной астмы во время перевода пациента с применения лекарственных форм ГКС для приема внутрь на ингаляционные формы или при уменьшении дозы лекарственных форм ГКС для приема внутрь будесонид следует применять в дозе 1600 мкг/сут в 2-4 приема. **Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от потребностей пациента. Следует применять наименьшую дозу, обеспечивающую терапевтический эффект. Будесонид следует применять ежедневно, на регулярной основе. При переходе на другое устройство для ингаляции следует повторно подбирать дозу препарата. После каждой ингаляции будесонида следует прополоскать рот водой с целью снижения риска развития грибковой инфекции.**
Отдельные группы пациентов *Пациенты с нарушением функции почек* Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек. На основе данных фармакокинетики будесонида при применении внутрь маловероятно, что у таких пациентов системное воздействие препарата может изменяться клинически значимо. *Нарушение функции печени*	***Особые группы пациентов*** *Пациенты с нарушением функции почек* Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек. На **основании** фармакокинетики будесонида при применении внутрь маловероятно, что у таких пациентов системное воздействие препарата может **быть** клинически значимо. *Нарушение функции печени*

Старая редакция	Новая редакция
Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени, однако будесонид выводится главным образом печенью. В связи с этим препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести маловероятно существенное изменение воздействия препарата с учетом фармакокинетических показателей будесонида при приеме внутрь. *Пожилые пациенты (старше 65 лет)* Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов старше 65 лет. ***Инструкция по проведению ингаляции*** Для обеспечения правильного применения препарата медицинской сестре или врачу следует обучить пациента правильной технике использования ингалятора; разъяснить, что применять капсулы с порошком для ингаляций следует только с помощью Аэролайзера; предупредить пациента, что капсулы предназначены только для ингаляционного применения и не предназначены для проглатывания. У детей и подростков ингаляции будесонида и формотерола следует проводить под наблюдением взрослых. Необходимо убедиться, что ребенок правильно выполняет технику ингаляции.	Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени, однако будесонид метаболизируется главным образом в печени. В связи с этим препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести маловероятно существенное изменение воздействия препарата с учетом фармакокинетических показателей будесонида при приеме внутрь. *Пожилые пациенты (старше 65 лет)* Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов старше 65 лет. ***Инструкция по проведению ингаляции*** Для обеспечения правильного применения препарата медицинской сестре или врачу следует обучить пациента правильной технике использования ингалятора; разъяснить, что применять капсулы с порошком для ингаляций следует только с помощью Аэролайзера; предупредить пациента, что капсулы предназначены только для ингаляционного применения и не предназначены для проглатывания. У детей и подростков ингаляции будесонида и формотерола следует проводить под наблюдением взрослых. Необходимо убедиться, что ребенок правильно выполняет технику ингаляции.

Старая редакция	Новая редакция
Важно предупредить пациента, что при разрушении желатиновой капсулы маленькие кусочки желатина в результате ингаляции могут попасть в рот или горло. Для того чтобы свести данное явление к минимуму, не следует прокалывать капсулу более 1 раза.	Важно предупредить пациента, что при разрушении желатиновой капсулы маленькие кусочки желатина в результате ингаляции могут попасть в рот или горло. Для того чтобы свести данное явление к минимуму, не следует прокалывать капсулу более 1 раза. **Капсула изготовлена из съедобного желатина и не вредна при проглатывании.**
Вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед применением (см. также Инструкцию по применению Аэролайзера.).	Вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед применением (см. также Инструкцию по применению Аэролайзера.).
Полоскание полости рта водой после ингаляции будесонида может предотвратить развитие раздражения слизистой рта и глотки, а также снизить риск развития системных нежелательных явлений.	Полоскание полости рта водой после ингаляции будесонида может предотвратить развитие раздражения слизистой рта и глотки, а также снизить риск развития системных нежелательных явлений.
Имеются отдельные сообщения о случайном проглатывании капсул препарата целиком. Большинство таких случаев не связаны с развитием нежелательных явлений. Медицинской сестре или врачу следует обучить пациента правильной технике применения препарата, особенно, если после ингаляций у пациента не наступает улучшение дыхания.	Имеются отдельные сообщения о случайном проглатывании капсул препарата целиком. Большинство таких случаев не связаны с развитием нежелательных явлений. Медицинской сестре или врачу следует обучить пациента правильной технике применения препарата, особенно, если после ингаляций у пациента не наступает улучшение дыхания.
Особые указания **Формотерол** Показано, что при применении формотерола улучшается качество жизни	**Особые указания** **Формотерол** Показано, что при применении формотерола улучшается качество жизни

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с ХОБЛ. Формотерол относится к классу бета$_2$-адреномиметиков длительного действия. На фоне применения другого бета$_2$-адреномиметика длительного действия, салметерола, отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой (13 из 13176 пациентов) по сравнению с плацебо (3 из 13179 пациентов). Клинических исследований по оценке частоты развития летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой, на фоне применения формотерола не проводилось. *Противовоспалительная терапия* У пациентов с бронхиальной астмой формотерол следует применять только в качестве дополнительного лечения при недостаточном контроле симптомов на фоне монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами или при тяжелой форме заболевания, требующей применения комбинации ингаляционного кортикостероида и β_2-агониста длительного действия. Формотерол не следует применять одновременно с другими β_2-агонистами длительного действия. При применении формотерола необходимо оценить состояние пациента в отношении адекватности применяемой противовоспалительной терапии. После начала лечения формотеролом пациенту следует рекомендовать продолжать	пациентов с ХОБЛ. Формотерол относится к классу бета$_2$-адреномиметиков длительного действия. На фоне применения другого бета$_2$-адреномиметика длительного действия, салметерола, отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой (13 из 13176 пациентов) по сравнению с плацебо (3 из 13179 пациентов). Клинических исследований по оценке частоты развития летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой, на фоне применения формотерола не проводилось. *Противовоспалительная терапия* У пациентов с бронхиальной астмой формотерол следует применять только в качестве дополнительного лечения при недостаточном контроле симптомов на фоне монотерапии ингаляционными **ГКС** или при тяжелой форме заболевания, требующей применения комбинации ингаляционного **ГКС** и **бета**$_2$-агониста длительного действия. Формотерол не следует применять одновременно с другими **бета**$_2$-агонистами длительного действия. При применении формотерола необходимо оценить состояние пациента в отношении адекватности применяемой противовоспалительной терапии. После начала лечения формотеролом пациенту следует рекомендовать продолжать

Старая редакция	Новая редакция
противовоспалительную терапию без изменений, даже в том случае, если будет отмечено улучшение состояния. Для купирования острого приступа бронхиальной астмы следует применять бета$_2$-адреномиметики короткого действия. При внезапном ухудшении состояния пациенты должны немедленно обращаться за медицинской помощью. *Тяжелые обострения бронхиальной астмы* В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших формотерол в течение 4-х недель, отмечалось увеличение частоты развития тяжелых обострений бронхиальной астмы (0,9% при режиме дозирования 10-12 мкг 2 раза в сутки, 1,9% - при 24 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с группой плацебо (0,3%), особенно у детей 6-12 лет. В двух крупных контролируемых клинических исследованиях, включавших 1095 взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, тяжелые обострения бронхиальной астмы (требовавшие госпитализации) чаще наблюдались у пациентов, получавших формотерол в дозе 24 мкг 2 раза в сутки (9/271, 3,3%), по сравнению с группами формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки (1/275, 0,4%), плацебо (2/277, 0,7%) и альбутерола (2/272, 0,7%).	противовоспалительную терапию без изменений, даже в том случае, если будет отмечено улучшение состояния. Для купирования острого приступа бронхиальной астмы следует применять бета$_2$-адреномиметики короткого действия. При внезапном ухудшении состояния **пациенту следует незамедлительно обратиться** за медицинской помощью. *Тяжелые обострения бронхиальной астмы* В клинических исследованиях у пациентов, получавших формотерол в течение 4-х недель, отмечалось увеличение частоты развития тяжелых обострений бронхиальной астмы (0,9% при режиме дозирования 10-12 мкг 2 раза в сутки, 1,9% - при 24 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с группой плацебо (0,3%), особенно у детей **5** -12 лет. В двух крупных контролируемых клинических исследованиях, включавших 1095 взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, тяжелые обострения бронхиальной астмы (требовавшие госпитализации) чаще наблюдались у пациентов, получавших формотерол в дозе 24 мкг 2 раза в сутки (9/271, 3,3%), по сравнению с группами формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки (1/275, 0,4%), плацебо (2/277, 0,7%) и альбутерола (2/272, 0,7%).

Старая редакция	Новая редакция
При применении формотерола в течение 16 недель в другом крупном клиническом исследовании, включавшем 2085 взрослых пациентов и подростков, не выявлено увеличения частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы в зависимости от увеличения дозы формотерола. Однако в данном исследовании частота развития тяжелых обострений была выше в группе формотерола (при режиме дозирования 24 мкг 2 раза в сутки - 2/527, 0,4%, при 12 мкг 2 раза в сутки – 3/527, 0,6%) по сравнению с плацебо (1/517, 0,2%). В открытой фазе этого исследования при применении формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки (при необходимости пациенты могли использовать еще до двух дополнительных доз препарата) частота тяжелых обострений бронхиальной астмы составляла 1/517, 0,2%.	При применении формотерола в течение 16 недель в другом крупном клиническом исследовании, включавшем 2085 взрослых пациентов и подростков, не выявлено увеличения частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы в зависимости от увеличения дозы формотерола. Однако в данном исследовании частота развития тяжелых обострений была выше в группе формотерола (при режиме дозирования 24 мкг 2 раза в сутки - 2/527, 0,4%, при 12 мкг 2 раза в сутки – 3/527, 0,6%) по сравнению с плацебо (1/517, 0,2%). В открытой фазе этого исследования при применении формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки (при необходимости пациенты могли использовать еще до двух дополнительных доз препарата) частота тяжелых обострений бронхиальной астмы составляла 1/517, 0,2%.
В 52-недельном многоцентровом, рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем 518 детей в возрасте от 6 до 12 лет, частота развития тяжелых обострений бронхиальной астмы была выше при применении формотерола в дозах 24 мкг 2 раза в сутки (11/171, 6,4%), 12 мкг 2 раза в сутки (8/171, 4,7%) по сравнению с плацебо (0/176, 0,0%).	В 52-недельном многоцентровом, рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем 518 детей в возрасте от 6 до 12 лет, частота развития тяжелых обострений бронхиальной астмы была выше при применении формотерола в дозах 24 мкг 2 раза в сутки (11/171, 6,4%), 12 мкг 2 раза в сутки (8/171, 4,7%) по сравнению с плацебо (0/176, 0,0%).
Однако результаты вышеуказанных клинических исследований не позволяют дать количественную оценку частоты	Однако результаты вышеуказанных клинических исследований не позволяют дать количественную оценку частоты

Старая редакция	Новая редакция
развития тяжелых обострений бронхиальной астмы в различных группах.	развития тяжелых обострений бронхиальной астмы в различных группах.
Гипокалиемия	*Гипокалиемия*
Следствием терапии бета$_2$-адреномиметиками, включая формотерол, может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Гипокалиемия может увеличить предрасположенность к развитию аритмий.	Следствием терапии бета$_2$-адреномиметиками, включая формотерол, может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Гипокалиемия может увеличить **риск развития** аритмий.
Так как данное действие препарата может быть усилено гипоксией и сопутствующим лечением, особую осторожность следует соблюдать у пациентов с бронхиальной астмой тяжелой степени. В этих случаях рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови.	Так как данное действие препарата может быть усилено гипоксией и сопутствующим лечением, особую осторожность следует соблюдать у пациентов с бронхиальной астмой тяжелой степени. В этих случаях рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови.
Парадоксальный бронхоспазм	*Парадоксальный бронхоспазм*
Так же как и при проведении другой ингаляционной терапии, следует учитывать возможность развития парадоксального бронхоспазма. При развитии данного состояния следует немедленно отменить препарат и назначить альтернативное лечение.	Так же как и при проведении другой ингаляционной терапии, следует учитывать возможность развития парадоксального бронхоспазма. При развитии данного состояния следует немедленно отменить препарат и **начать** альтернативное лечение.
Будесонид	***Будесонид***
Для обеспечения поступления будесонида в легкие важно проинструктировать пациентов правильно поводить ингаляции препарата в соответствии с инструкцией по применению.	Для обеспечения поступления будесонида в легкие важно проинструктировать пациентов правильно поводить ингаляции препарата в соответствии с инструкцией по применению.
Следует проинформировать пациента о том, что препарат предназначен не для купирования приступов, а для регулярного	Следует проинформировать пациента о том, что препарат предназначен не для купирования приступов, а для регулярного

Старая редакция	Новая редакция
ежедневного профилактического применения даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы. При развитии парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить применение будесонида, оценить состояние пациента и при необходимости начать терапию другими лекарственными препаратами. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью β_2-адреномиметика короткого действия. Пациенту всегда следует иметь в распоряжении ингалятор с β_2-адреномиметиком короткого действия для купирования обострений бронхиальной астмы. Следует проинформировать пациента о необходимости обращения к врачу при ухудшении состояния (увеличении потребности в бронходиляторах короткого действия, усилении приступов одышки). В таких случаях необходимо провести обследование и рассмотреть вопрос о возможности увеличения дозы ингаляционных ГКС или ГКС для приема внутрь. Для снижения риска развития кандидозной инфекции полости рта и глотки рекомендуется тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. При развитии кандидозной инфекции полости рта и	ежедневного профилактического применения даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы. При развитии парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить применение будесонида, оценить состояние пациента и при необходимости начать терапию другими лекарственными препаратами. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью **бета**$_2$-адреномиметика короткого действия. Пациенту всегда следует иметь в распоряжении ингалятор с **бета**$_2$-адреномиметиком короткого действия для купирования обострений бронхиальной астмы. Следует проинформировать пациента о необходимости обращения к врачу при ухудшении состояния (увеличении потребности в бронходиляторах короткого действия, усилении приступов одышки). В таких случаях необходимо провести обследование и рассмотреть вопрос о возможности увеличения дозы ингаляционных ГКС или ГКС для приема внутрь. Для снижения риска развития кандидозной инфекции полости рта и глотки рекомендуется тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. При развитии кандидозной инфекции полости рта и

Старая редакция	Новая редакция
глотки возможно проведение местной противогрибковой терапии без прекращения лечения будесонидом.	глотки возможно проведение местной противогрибковой терапии без прекращения лечения будесонидом. **Возможно развитие дисфонии, однако данное явление носит временный характер и проходит после отмены терапии, снижения дозы и/или голосового покоя.**
При обострении бронхиальной астмы следует увеличить дозу будесонида или в случае необходимости провести лечение коротким курсом системных ГКС и/или применить антибиотикотерапию при развитии инфекции.	При обострении бронхиальной астмы следует увеличить дозу будесонида или в случае необходимости провести лечение коротким курсом системных ГКС и/или применить антибиотикотерапию при развитии инфекции.
Необходимо регулярно контролировать динамику роста детей и подростков, получающих длительную терапию ингаляционными ГКС. При задержке роста следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы ингаляционных ГКС (применение минимальной эффективной дозы) и направления ребенка на консультацию к аллергологу.	Необходимо регулярно контролировать динамику роста детей и подростков, получающих длительную терапию ингаляционными ГКС. При задержке роста следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы ингаляционных ГКС (применение минимальной эффективной дозы) и направления ребенка на консультацию к аллергологу.
Отдаленные последствия задержки роста (влияние на окончательный рост взрослого) у детей, получающих терапию ингаляционными ГКС, не изучены. Адекватного исследования возможности компенсировать возникшее отставание в росте у детей после отмены терапии пероральными ГКС не проводилось.	Отдаленные последствия задержки роста (влияние на окончательный рост взрослого) у детей, получающих терапию ингаляционными ГКС, не изучены. Адекватного исследования возможности компенсировать возникшее отставание в росте у детей после отмены терапии пероральными ГКС не проводилось.
Будесонид обычно не оказывает влияния на функцию надпочечников.	Будесонид**, как правило,** не оказывает влияния на функцию надпочечников.

Старая редакция	Новая редакция
Однако у некоторых пациентов при длительном применении в рекомендованных суточных дозах может отмечаться системное действие будесонида. При применении ингаляционных ГКС в высоких дозах или в течение длительного периода времени возможно развитие системных нежелательных явлений (однако реже, чем при применении ГКС для приема внутрь), таких как подавление функции коры надпочечников, гиперадренокортицизм/синдром Иценко-Кушинга, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, реакции гиперчувствительности, катаракта, глаукома и, реже, ряд нарушений поведения, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, возбуждение, депрессию или агрессивность (особенно у детей).	Однако у некоторых пациентов при длительном применении в **рекомендованной суточной дозе** может отмечаться системное действие будесонида. При применении ингаляционных ГКС в высоких дозах или в течение длительного периода времени возможно развитие системных нежелательных явлений (однако реже, чем при применении ГКС для приема внутрь), таких как подавление функции коры надпочечников, гиперадренокортицизм/синдром Иценко-Кушинга, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, реакции гиперчувствительности, катаракта, глаукома и, реже, ряд нарушений поведения, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, возбуждение, депрессию или агрессивность (особенно у детей). **В связи с этим следует применять наименьшую дозу ингаляционного ГКС, обеспечивающую терапевтический эффект.** ***Риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ*** **У пациентов с ХОБЛ, получавших ингаляционные ГКС, было отмечено увеличение частоты развития пневмонии, в том числе потребовавшей госпитализации. Риск развития**

Старая редакция	Новая редакция
	пневмонии увеличивается при увеличении дозы ГКС, однако данный эффект подтвержден не во всех исследованиях. **Различия риска развития пневмонии между различными препаратами, содержащими ингаляционные ГКС клинически не доказаны.** **Врачу следует проявлять настороженность с целью своевременного выявления пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки подобной инфекции совпадают с симптомами обострения ХОБЛ.** **Факторы риска пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела и тяжелое течение ХОБЛ.**
Пациенты с гормононезависимой бронхиальной астмой У пациентов с гормононезависимой бронхиальной астмой терапевтический эффект будесонида развивается в среднем в течение 10 дней после начала лечения. В начале терапии будесонидом у пациентов с повышенной бронхиальной секрецией к ингаляциям препарата возможно добавление к терапии ГКС для приема внутрь коротким курсом (длительностью около 2 недель). *Пациенты с гормонозависимой бронхиальной астмой*	*Пациенты с гормононезависимой бронхиальной астмой* У пациентов с гормононезависимой бронхиальной астмой терапевтический эффект будесонида развивается в среднем в течение 10 дней после начала лечения. В начале терапии будесонидом у пациентов с повышенной бронхиальной секрецией к ингаляциям препарата возможно добавление к терапии ГКС для приема внутрь коротким курсом (длительностью около 2 недель). *Пациенты с гормонозависимой бронхиальной астмой*

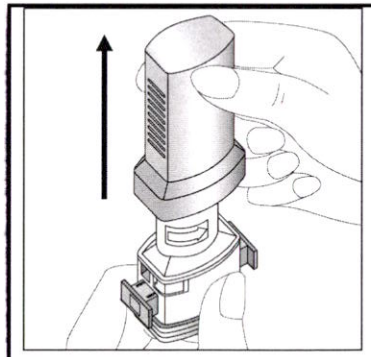
Старая редакция	Новая редакция
Следует стабилизировать состояние пациента при переходе от приема ГКС внутрь к ингаляционному применению будесонида.	**Для перевода пациента с приема ГКС внутрь на ингаляционное применение будесонида необходима стабилизация состояния.**
В течение первых 10 дней применяют высокие дозы будесонида в комбинации с применявшимися ранее ГКС для приема внутрь в прежней дозе. Затем суточную дозу ГКС для приема внутрь постепенно снижают (по 2,5 мг каждый месяц в пересчете на преднизолон) до минимально возможного уровня. Не следует резко прерывать лечение ГКС, включая будесонид.	В течение первых 10 дней применяют высокие дозы будесонида в комбинации с применявшимися ранее ГКС для приема внутрь в прежней дозе. Затем суточную дозу ГКС для приема внутрь постепенно снижают (по 2,5 мг каждый месяц в пересчете на преднизолон) до минимально возможного уровня. Не следует резко прерывать лечение ГКС, включая будесонид.
В первые месяцы после перехода следует тщательно контролировать состояние пациента до восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, достаточной для обеспечения адекватной реакции на стрессовые ситуации (например, травму, хирургическое вмешательство или тяжелую инфекцию). Следует регулярно контролировать показатели функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.	В первые месяцы после перехода следует тщательно контролировать состояние пациента до восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, достаточной для обеспечения адекватной реакции на стрессовые ситуации (например, травму, хирургическое вмешательство или тяжелую инфекцию). Следует регулярно контролировать показатели функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.
В ряде случаев пациенту с нарушением функции коры надпочечников может понадобиться дополнительное применение ГКС для приема внутрь в период стрессовых ситуаций. Данной категории пациентов рекомендуется всегда иметь при себе предупреждающую карточку, с	В ряде случаев пациенту с нарушением функции коры надпочечников может понадобиться дополнительное применение ГКС для приема внутрь в период стрессовых ситуаций. **Пациентам** данной категории рекомендуется всегда иметь при себе предупреждающую карточку, с

Старая редакция	Новая редакция
указанием, что они в стрессовых ситуациях нуждаются в дополнительном системном применении ГКС. При переводе пациентов с системных ГКС на ингаляционную терапию будесонидом могут проявляться такие реакции, как аллергический ринит, экзема, заторможенность, боль в мышцах и суставах, иногда тошнота и рвота, которые ранее купировались приемом системных ГКС. Лечение указанных реакций следует проводить антигистаминными препаратами или ГКС для местного применения.	указанием, что они в стрессовых ситуациях нуждаются в дополнительном системном применении ГКС. При переводе пациентов с системных ГКС на ингаляционную терапию будесонидом могут проявляться такие реакции, как аллергический ринит, экзема, заторможенность, боль в мышцах и суставах, иногда тошнота и рвота, которые ранее купировались приемом системных ГКС. Лечение указанных реакций следует проводить антигистаминными препаратами или ГКС для местного применения.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ В сухом месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.	**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** **В оригинальной упаковке** при температуре не выше 25 °С, **предохранять от воздействия влаги.** Хранить в недоступном для детей месте.
Раздел отсутствует.	**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 Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фармасьютика С.А., Испания/ Novartis Pharma AG, Switzerland, manufactured by Novartis Farmaceutica S.A., Spain	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** **Производство готовой лекарственной формы** **Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein,**

Старая редакция	Новая редакция
	Switzerland; **Фармахеми БВ, Свенсвег, 5, 2031 ГА г. Харлем, Нидерланды / Pharmachemie B.V., Swensweg 5, HAARLEM, 2031GA, Netherlands.** **Первичная упаковка** **Фармахеми БВ, Свенсвег, 5, 2031 ГА г. Харлем, Нидерланды / Pharmachemie B.V., Swensweg 5, HAARLEM, 2031GA, Netherlands;** **Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland;** **Новартис Фармасьютика С.А., Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания/ Novartis Farmaceutica S.A., Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain** **Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества** Новартис Фармасьютика С.А., **Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона,** Испания/ Novartis Farmaceutica S.A., **Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona,** Spain
АДРЕС: Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария/Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland	Раздел удален.

Старая редакция	Новая редакция
ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ: 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3 тел. (495) 967 12 70; факс (495) 967 12 68.	**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 72, корпус 3; тел. (495) 967 12 70; факс (495) 967 12 68.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЭРОЛАЙЗЕРА



1. Снимите колпачок с Аэролайзера.

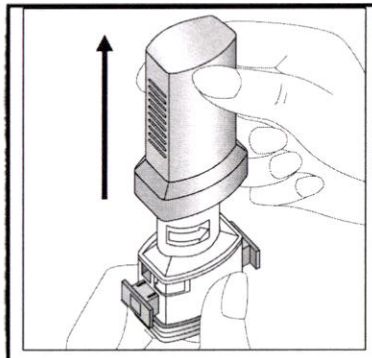
ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЭРОЛАЙЗЕРА

Будесонид+Формотерол

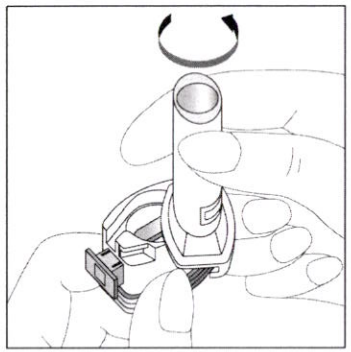
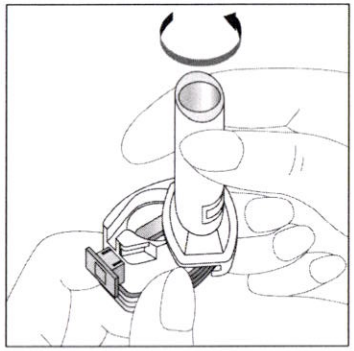
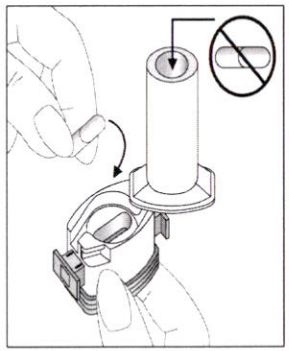
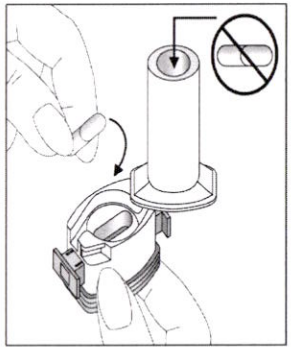
Предварительная ингаляция бета-адреномиметиков расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида в дыхательные пути и усиливает его терапевтический эффект, поэтому поддерживающая терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ проводится в следующей последовательности:

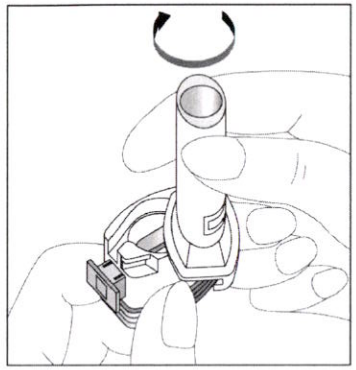
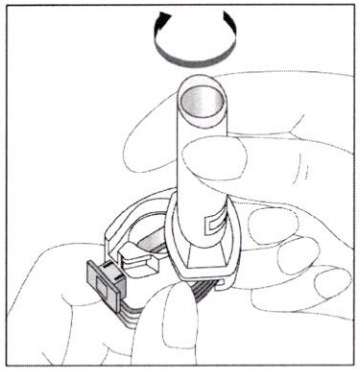
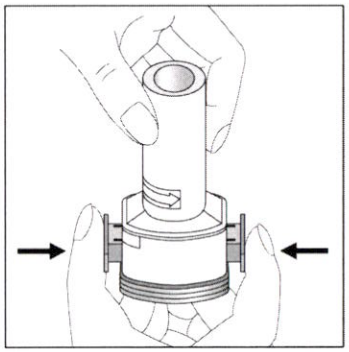
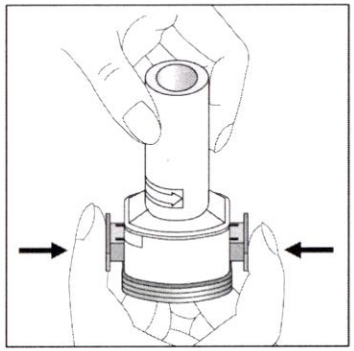
1 - ингаляция формотерола,

2 - ингаляция будесонида.



1. Снимите колпачок с Аэролайзера.

	2. Крепко держите Аэролайзер за основание, поверните мундштук в направлении стрелки		2. Крепко держите Аэролайзер за основание, поверните мундштук в направлении стрелки
	3. Поместите капсулу в ячейку, находящуюся в основании Аэролайзера (она имеет форму капсулы). Помните, что вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед проведением ингаляции.		3. Поместите капсулу в ячейку, находящуюся в основании Аэролайзера (она имеет форму капсулы). Помните, что вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед проведением ингаляции.

	4. Повернув мундштук, закройте Аэролайзер.		4. Повернув мундштук, закройте Аэролайзер.
	Держа Аэролайзер в строго вертикальном положении, <u>один раз</u> надавите до конца на голубые кнопки, расположенные по бокам Аэролайзера. Затем отпустите их. <u>Примечание.</u> На данном этапе при прокалывании капсулы она может разрушиться, вследствие		Держа Аэролайзер в строго вертикальном положении, <u>один раз</u> надавите до конца на голубые кнопки, расположенные по бокам Аэролайзера. Затем отпустите их. <u>Примечание.</u> На данном этапе при прокалывании капсулы она может разрушиться, вследствие

	чего маленькие кусочки желатина могут попасть Вам в рот или горло. Поскольку желатин съедобен, это не причинит Вам никакого вреда. Для того, чтобы капсула не разрушалась полностью, следует выполнять следующие требования: не прокалывать капсулу более одного раза; соблюдать правила хранения; вынимать капсулу из блистера только непосредственно перед проведением ингаляции.		чего маленькие кусочки желатина могут попасть Вам в рот или горло. Поскольку желатин съедобен, это не причинит Вам никакого вреда. Для того, чтобы капсула не разрушалась полностью, следует выполнять следующие требования: не прокалывать капсулу более одного раза; соблюдать правила хранения; вынимать капсулу из блистера только непосредственно перед проведением ингаляции.

	6. Сделайте полный выдох.		6. Сделайте полный выдох.
	Возьмите мундштук в рот и слегка откиньте голову назад. Плотно обхватите мундштук губами и сделайте быстрый равномерный, максимально глубокий вдох. Вы должны услышать характерный дребезжащий звук, создаваемый вращением		Возьмите мундштук в рот и слегка откиньте голову назад. Плотно обхватите мундштук губами и сделайте быстрый равномерный, максимально глубокий вдох. Вы должны услышать характерный дребезжащий звук, создаваемый вращением

	капсулы и распылением порошка. Если Вы не услышали характерного звука, то надо открыть Аэролайзер и посмотреть, что произошло с капсулой. Возможно, она застряла в ячейке. В этом случае Вам нужно аккуратно извлечь капсулу. Ни в коем случае не пытайтесь высвободить капсулу путем повторных нажатий на кнопки по бокам Аэролайзера.		капсулы и распылением порошка. Если Вы не услышали характерного звука, то надо открыть Аэролайзер и посмотреть, что произошло с капсулой. Возможно, она застряла в ячейке. В этом случае Вам нужно аккуратно извлечь капсулу. Ни в коем случае не пытайтесь высвободить капсулу путем повторных нажатий на кнопки по бокам Аэролайзера.
	8. Если при вдыхании Вы услышали характерный звук, задержите дыхание как		8. Если при вдыхании Вы услышали характерный звук, задержите дыхание как

	можно дольше. В это же время выньте изо рта мундштук. Затем сделайте выдох. Откройте Аэролайзер и посмотрите, не остался ли в капсуле порошок. Если в капсуле остался порошок, проделайте повторно действия, описанные в пунктах 6-8.		можно дольше. В это же время выньте изо рта мундштук. Затем сделайте выдох. Откройте Аэролайзер и посмотрите, не остался ли в капсуле порошок. Если в капсуле остался порошок, проделайте повторно действия, описанные в пунктах 6-8.
	После окончания процедуры ингаляции откройте Аэролайзер, извлеките пустую капсулу, закройте мундштук и закройте Аэролайзер колпачком. <u>Как ухаживать за Аролайзером</u> Для удаления остатков		После окончания процедуры ингаляции откройте Аэролайзер, извлеките пустую капсулу, закройте мундштук и закройте Аэролайзер колпачком. <u>Как ухаживать за Аролайзером</u> Для удаления остатков

	порошка протрите мундштук и ячейку сухой тканью. Можно также пользоваться мягкой кисточкой.		порошка протрите мундштук и ячейку сухой тканью. Можно также пользоваться мягкой кисточкой.

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования обращения лекарственных средств

ООО «Новартис Фарма»