ЛП-007476 от 19.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Энерзейр Бризхалер®

капсулы с порошком для ингаляций,

50 мкг + 150 мкг + 80 мкг и 50 мкг + 150 мкг + 160 мкг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Новартис Фармасьютика С.А., Испания

Изменение № 2

Дата внесения изменения с «_____» _____20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:	**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-007476
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***Механизм действия*** Препарат Энерзейр Бризхалер® является комбинацией индакатерола, длительно действующего бета$_2$-адреномиметика (ДДБА), гликопиррония, длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ), и мометазона фуроата, ингаляционного синтетического глюкокортикостероида. Индакатерол. Фармакологическое действие бета$_2$-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	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Механизм действия*** Препарат Энерзейр Бризхалер® является комбинацией индакатерола, длительно действующего бета$_2$-адреномиметика (ДДБА), гликопиррония, длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ), и мометазона фуроата, ингаляционного синтетического глюкокортикостероида. Индакатерол. Фармакологическое действие бета$_2$-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Хотя бета$_2$-адренорецепторы являются преобладающими адренорецепторами в гладкой мускулатуре бронхов, а бета1-рецепторы преобладают в сердце человека, тем не менее бета$_2$-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 (М1-5). Известно, что только подтипы М1-3 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 М1- и М3-рецепторов по сравнению с М2-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	расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. **При ингаляции индакатерол действует местно на легкие как бронходилататор. Индакатерол является частичным агонистом бета$_2$-адренорецепторов человека с наномолярной активностью. При исследовании на изолированных бронхах человека индакатерол оказывает быстрое и длительное действие.** Хотя бета$_2$-адренорецепторы являются преобладающими адренорецепторами в гладкой мускулатуре бронхов, а бета1-рецепторы преобладают в сердце человека, тем не менее бета$_2$-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 (М1-5). Известно, что только подтипы М1-3 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 М1- и М3-рецепторов по сравнению с М2-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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-α). Он также является ингибитором продукции ЛТ Th2-цитокинов, интерлейкинов 4 и 5, синтезируемых CD4+T - клетками человека.	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
Фармакодинамика 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	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-α). Он также является ингибитором продукции ЛТ Th2-цитокинов, интерлейкинов 4 и 5, синтезируемых CD4+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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
тахифилаксии к препарату Энерзейр Бризхалер®, получено не было. *Влияние на интервал QTc* Специализированные исследования влияния препарата на длину интервала QT (TQT) не проводились. О свойствах мометазона фуроата, способствующих удлинению интервала QTc, неизвестно. ***Фармакокинетика*** *Всасывание* После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер® среднее время достижения максимальной концентрации индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата 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®, соответствует таковой при применении этих соединений по отдельности. После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер® экспозиция индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата в равновесном состоянии в плазме крови не отличалась от системной экспозиции индакатерола малеата, гликопиррония или мометазона фуроата после их ингаляционного введения по отдельности. После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер® абсолютная биодоступность	+ 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®, получено не было. *Влияние на интервал QTc* Специализированные исследования влияния препарата на длину интервала QTc не проводились. О свойствах мометазона фуроата, способствующих удлинению интервала QTc, неизвестно. *Клинические исследования* **В клиническом исследовании применения препарата Энерзейр Бризхалер®, 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг один раз в сутки и 150 мкг + 50 мкг + 160**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата 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 (Css) 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-железный 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	**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®, 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® среднее время достижения максимальной концентрации индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата 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®, соответствует таковой при применении этих соединений по отдельности. После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер® экспозиция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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 (Vz) 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 (Vss) составлял 83 л, объем распределения в терминальной фазе (Vz) достигал 376 л. После ингаляционного введения кажущийся объем распределения в терминальной фазе (Vz/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	индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата в равновесном состоянии в плазме крови не отличалась от системной экспозиции индакатерола малеата, гликопиррония или мометазона фуроата после их ингаляционного введения по отдельности. После ингаляции препарата Энерзейр Бризхалер® абсолютная биодоступность индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата 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 (Css) 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-кишечный 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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 (Vd) 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 гидрокислированного производного. В меньшем количестве обнаруживаются фенольный О-глюкуронид индакатерола и гидроксилированный индакатерол. Кроме того, выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и продукты С- и N- дезалкилирования.	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
В ходе исследований *in vitro* установлено, что изофермент UGT1A1 является единственным изоферментом UGT, метаболизирующим индакатерол до фенольного O- глюкуронида. После инкубации с рекомбинантными изоферментами CYP1A1, CYP2D6, и CYP3A4 были выявлены окислительные метаболиты. Это означает, что гидроксилирование индакатерола происходит преимущественно под действием изофермента CYP3A4. В дальнейшем в ходе исследований *in vitro* было установлено, что индакатерол являетсянизкоафинным субстратом для мембранного переносчика молекул P-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. Гидроксилирование гликопиррония приводит к образованию различных моно- и	(Vss) составлял 83 л, объем распределения в терминальной фазе (Vz) достигал 376 л. После ингаляционного введения кажущийся объем распределения в терминальной фазе (Vz/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 (Vd) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
би-гидроксилированных 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_{max} 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 (≤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,	сыворотке крови наибольшее содержание было определено для гидрокислированного производного. В меньшем количестве обнаруживаются фенольный O-глюкуронид индакатерола и гидроксилированный индакатерол. Кроме того, выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и продукты C- и N- дезалкилирования. В ходе исследований *in vitro* установлено, что изофермент UGT1A1 является единственным изоферментом UGT, метаболизирующим индакатерол до фенольного O- глюкуронида. После инкубации с рекомбинантными изоферментами CYP1A1, CYP2D6, и CYP3A4 были выявлены окислительные метаболиты. Это означает, что гидроксилирование индакатерола происходит преимущественно под действием изофермента CYP3A4. В дальнейшем в ходе исследований *in vitro* было установлено, что индакатерол являетсянизкоафинным субстратом для мембранного переносчика молекул P-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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 фуроат Доставляемая при ингаляции доза мометазона фуроата, которая поступает и всасывается в ЖКТ, быстро метаболизируется до различных метаболитов. В плазме крови основные метаболиты не обнаруживаются. В микросомах печени человека метаболизм мометазона фуроата 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	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. Гидроксилирование гликопиррония приводит к образованию различных моно- и би-гидроксилированных 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_{max} 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 (≤0,5 % введенной дозы). Глюкуроновые и/или сульфатные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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 гидроксилированных 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 (T1/2) в диапазоне от 45,5 до 126 ч. Эффективный T1/2, 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). <u>Гликопирроний</u> 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.	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. <u>Мометазона фуроат</u> Доставляемая при ингаляции доза мометазона фуроата, которая поступает и всасывается в ЖКТ, быстро метаболизируется до различных метаболитов. В плазме крови основные метаболиты не обнаруживаются. В микросомах печени человека метаболизм мометазона фуроата происходит под действием изофермента цитохрома P-450 3A4 (изофермент CYP3A4). *Выведение* <u>Индакатерол</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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 неизмененном 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 фуроат После в/в болюсного введения средний конечный период полувыведения мометазона фуроата составляет около 4,5 часа. По результатам исследования с использованием меченого радиоактивного изотопа, после ингаляции мометазона фуроат 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	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 гидроксилированных 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 (T1/2) в диапазоне от 45,5 до 126 ч. Эффективный T1/2, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
мкг и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг здоровым добровольцам системная экспозиция мометазона фуроата (C_{max} и AUC0-24ч) увеличивалась пропорционально дозе. У пациентов с бронхиальной астмой после применении 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 фуроата 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 фуроата. Безопасность и эффективность препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов моложе 18 лет не установлена *Пациенты с нарушениями функции печени* Влияние нарушения функции печени на	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 неизмененном 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. <u>Мометазона фуроат</u> После в/в болюсного введения средний конечный период полувыведения мометазона фуроата составляет около 4,5 часа. По результатам исследования с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
фармакокинетику индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата 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 фуроат: результаты исследования по оценке однократного применения ингаляционной формы мометазона фуроата 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 фуроата в плазме крови	использованием меченого радиоактивного изотопа, после ингаляции мометазона фуроат 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 фуроата (C_{max} и AUC0-24ч) увеличивалась пропорционально дозе. У пациентов с бронхиальной астмой после применении 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 фуроата 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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 фуроата в клинических исследованиях препарата не проводилась. В анализе популяционной фармакокинетики рСКФ не являлась статистически значимым предиктором для системной экспозиции индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата после введения препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов с бронхиальной астмой. Поскольку выведение с мочой не оказывает существенного влияния на общее выведение индакатерола и мометазона фуроата, 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	фильтрации (рСКФ) и исходного $ОФВ_1$ на системную экспозицию индакатерола, гликопиррония или мометазона фуроата. 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 фуроата 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 фуроат: результаты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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_{0-24} 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 ≥30 мл/мин/1,73 $м^2$) 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 фуроата. 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	исследования по оценке однократного применения ингаляционной формы мометазона фуроата 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 фуроата 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 фуроата в клинических исследованиях препарата не проводилась. В анализе популяционной фармакокинетики рСКФ не являлась статистически значимым предиктором для системной экспозиции индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата после введения препарата Энерзейр Бризхалер® у пациентов с бронхиальной астмой. Поскольку выведение с мочой не оказывает существенного влияния на общее выведение индакатерола и мометазона фуроата,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
при низкой массе тела и при низкой массе тела (35 кг) в сочетании с низкой абсолютной СКФ (45 мл/мин) соответственно.	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_{0-24} 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 ≥30 мл/мин/1,73 $м^2$) 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
	индакатерола, гликопиррония или мометазона фуроата. 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.
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 бета2-адреномиметиков; закрытоугольная глаукома; нарушения функции печени тяжелой степени (применение препарата	**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 бета2-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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^2), включая терминальную стадию (ХБП), требующую проведения гемодиализа (применение препарата возможно только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск); туберкулез легких; хронические или нелеченые инфекции; 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); одновременное применение с препаратами для общей анестезии из группы барбитуратов.	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^2), включая терминальную стадию (ХБП), требующую проведения гемодиализа (применение препарата возможно только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск); туберкулез легких; Хронические или нелеченые инфекции; **Подтверждённое 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.
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
упаковку. Следует использовать новое устройство для ингаляций при каждой новой упаковке. Капсулы нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций следует хранить в блистере 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 ≥ 65 лет. *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	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 ≥ 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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
функции почек тяжелой степени или терминальной ХБП, требующей проведения диализа. *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.	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.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ ***Ухудшение течения заболевания*** Препарат Энерзейр Бризхалер® 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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** ***Ухудшение течения заболевания*** Препарат Энерзейр Бризхалер® 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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® 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® наблюдались случаи развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. При появлении признаков, свидетельствующих о развитии аллергической реакции, в особенности ангионевротического отека (включая	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® 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® наблюдались случаи развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. При появлении признаков, свидетельствующих о развитии аллергической реакции, в особенности ангионевротического отека (включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
затрудненное дыхание или затрудненное глотание, отек языка, губ и лица), крапивницы или кожной сыпи, следует немедленно прекратить применение препарата и сменить лечение на альтернативное.	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	***Парадоксальный бронхоспазм***
Как и в случае использования других препаратов для ингаляционного применения, терапия препаратом Энерзейр Бризхалер® может привести к развитию угрожающего жизни парадоксального бронхоспазма. При развитии парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата Энерзейр Бризхалер® и сменить лечение на альтернативное.	Как и в случае использования других препаратов для ингаляционного применения, терапия препаратом Энерзейр Бризхалер® может привести к развитию угрожающего жизни парадоксального бронхоспазма. При развитии парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата Энерзейр Бризхалер® и сменить лечение на альтернативное.
Действие бета$_2$-адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему	***Действие бета$_2$-адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему***
Как и другие лекарственные препараты, содержащие бета$_2$-адреномиметики, препарат Энерзейр Бризхалер® 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.	Как и другие лекарственные препараты, содержащие бета$_2$-адреномиметики, препарат Энерзейр Бризхалер® 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	Препарат Энерзейр Бризхалер® следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, острый

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
инфаркт миокарда, сердечная аритмия, артериальная гипертензия), судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, а также у пациентов с повышенной чувствительностью к агонистам бета2-адренеренорецепторов. В программе клинической разработки индакатерола / гликопиррония / мометазона фуроата 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 удлиненного 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 бета2-адреномиметиков могут отмечаться следующие электрокардиографические изменения: уплощение зубца Т, 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,	инфаркт миокарда, сердечная аритмия, артериальная гипертензия), судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, а также у пациентов с повышенной чувствительностью к агонистам бета2-адренорецепторов. В программе клинической разработки индакатерола / гликопиррония / мометазона фуроата 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 удлиненного 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 бета2-адреномиметиков могут отмечаться следующие электрокардиографические изменения: уплощение зубца Т, 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
оказывающие влияние на интервал QT, следует с осторожностью применять длительно действующие бета$_2$-агонисты (ДДБА) или комбинированные препараты, содержащие ДДБА, в том числе препарат Энерзейр Бризхалер®.	оказывающие влияние на интервал QT, следует с осторожностью применять длительно действующие бета$_2$-агонисты (ДДБА) или комбинированные препараты, содержащие ДДБА, в том числе препарат Энерзейр Бризхалер®.
Гипокалиемия при применении бета-адреномиметиков	***Гипокалиемия при применении бета-адреномиметиков***
У некоторых пациентов при применении бета$_2$-адреномиметиков может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию НЯ 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.	У некоторых пациентов при применении бета$_2$-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	***Гипергликемия***
При ингаляции высоких доз бета$_2$-адреномиметиков с глюкокортикостероидами возможно повышение концентрации глюкозы в плазме крови. При инициировании терапии препаратом у пациентов с сахарным диабетом следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в	При ингаляции высоких доз бета$_2$-адреномиметиков с глюкокортикостероидами возможно повышение концентрации глюкозы в плазме крови. При инициировании терапии препаратом у пациентов с сахарным диабетом следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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^2), включая пациентов с терминальной стадией ХБП, требующей диализа. ***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.	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^2), 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
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®.	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®.
Срок годности 2 года. Препарат не применять по истечении срока годности.	**Срок годности** 30 месяцев. Препарат не применять по истечении срока годности.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ **Производство готовой лекарственной**	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** **Производство готовой лекарственной**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2023 № 17903
(Входящий МЗ №4225348)

Старая редакция	Новая редакция
формы Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland **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	**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

Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма» **Иванов В.А.**