

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ФОРМИСОНИД<sup>®</sup>-НАТИВ**

**Регистрационный номер:** ЛП-003487

**Торговое название препарата:** Формисонид<sup>®</sup>-натив

**Международное непатентованное или группировочное**

**наименование:** Будесонид+формотерол

**Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных

**Состав на одну капсулу:**

Активное вещество:	80 мкг + 4,5 мкг	160 мкг + 4,5 мкг	320 мкг + 9 мкг
Будесонид	80 мкг	160 мкг	320 мкг
Формотерола фумарата дигидрат	4,5 мкг	4,5 мкг	9 мкг
Вспомогательные вещества:			
Натрия бензоат	0,02 мг	0,02 мг	0,02 мг
Лактозы моногидрат	до 12,0 мг	до 12,0 мг	до 12,0 мг
Капсула:			
Краситель карамель	1,4388%	-	-
Краситель хлорофиллин-медь	-	-	0,2%
натрия и калия			
Г ипромеллоза	до 100%	100%	до 100%

**Описание.**

**Дозировка 80 мкг+4,5 мкг:** твердые капсулы № 3, прозрачные, светло-коричневого цвета.

**Дозировка 160 мкг+4,5 мкг:** твердые капсулы № 3, прозрачные, бесцветные, со слегка желтоватым оттенком.

**Дозировка 320 мкг+9 мкг:** твердые капсулы № 3, прозрачные, зелёного цвета.

Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Бронходилатирующее средство комбинированное ( $\beta_2$ -адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный)

**Код АТХ:** R03AK07

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** - комбинированный препарат, содержит формотерол и будесонид, которые имеют разные механизмы действия и проявляют аддитивный эффект в отношении

выраженности симптомов бронхиальной астмы. Особые свойства будесонида и формотерола дают возможность использовать их комбинацию одновременно в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов, или как поддерживающую терапию бронхиальной астмы.

*Будесонид* - глюкокортикостероид (ГКС), после ингаляции в рекомендованных дозах оказывает быстрое (в течении нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы. При назначении ингаляционного будесонида отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных эффектов, чем при использовании системных глюкокортикостероидов. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов неизвестен. *Формотерол* – селективный агонист  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, после ингаляции которого происходит быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Дозозависимый бронхолитический эффект наступает в течение 1-3 минут после ингаляции и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема разовой дозы.

#### *Бронхиальная астма*

##### *Клиническая эффективность комбинации будесонида и формотерола в качестве поддерживающей терапии*

Добавление формотерола к будесониду уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострений заболевания.

Действие комбинированного препарата будесонид+формотерол на функцию легких соответствует действию комбинации монопрепаратов будесонида и формотерола и превышает действие одного будесонида. Во всех случаях изучения эффективности комбинации будесонида и формотерола для купирования приступов использовался  $\beta_2$ -адреномиметик короткого действия. Не отмечалось снижения противоастматического эффекта с течением времени. Комбинированный препарат обладает хорошей переносимостью.

Сочетание будесонида и формотерола в качестве поддерживающей терапии в комбинации с  $\beta_2$ -адреномиметиком короткого действия назначалось пациентам в возрасте от 6 до 11 лет в течение 12 недель (две ингаляции по 80/4,5 мкг/ингаляция два раза в день). Были отмечены улучшение легочной функции и хорошая переносимость терапии в сравнении с соответствующей дозой будесонида.

### *Клиническая эффективность комбинации будесонида и формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов*

В ходе наблюдения за 447 пациентами, получавшими терапию комбинацией будесонида и формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов в течение от 6 до 12 месяцев, было отмечено статистически клинически значимое уменьшение числа тяжелых обострений, увеличение периода времени до наступления первого обострения в сравнении с комбинацией будесонида в сочетании с формотеролом или будесонида в качестве поддерживающей терапии и  $\beta_2$ -адреномиметика для купирования приступов. Также отмечался эффективный контроль над симптомами заболевания, легочной функцией и снижение частоты назначения ингаляций для купирования приступов. Не было выявлено развития толерантности к назначенной терапии. У пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с развитием острого приступа бронхиальной астмы, после ингаляций комбинации будесонида и формотерола купирование симптомов (снятие бронхоспазма) наступало также быстро и эффективно, как после назначения сальбутамола и формотерола.

### Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

В двух исследованиях продолжительностью 12 месяцев у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (исходно: пребронходилатационный показатель объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) < 50% от должного; медиана постбронходилатационного  $ОФВ_1$  = 42% от должного) на фоне приема комбинации будесонида и формотерола наблюдалось значительное снижение частоты обострений заболевания по сравнению с пациентами, получавшими в качестве терапии только формотерол или плацебо (средняя частота обострений 1,4 по сравнению с 1,8-1,9 в группе плацебо/формотерол). Не отмечено различий между приемом будесонида в сочетании с формотеролом и формотерола на показатель  $ОФВ_1$ .

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Комбинированный препарат будесонид+формотерол эквивалентен соответствующим монопрепаратам в отношении системного действия будесонида и формотерола. Несмотря на это, было отмечено небольшое усиление супрессии кортизола после приема комбинации будесонида и формотерола по сравнению с монопрепаратами. Это различие не оказывает влияния на клиническую безопасность. Отсутствуют доказательства фармакокинетического взаимодействия будесонида и формотерола.

Фармакокинетические показатели для соответствующих веществ сравнимы после назначения будесонида и формотерола в виде монопрепаратов и в составе комбинированного препарата будесонид+формотерол. Для будесонида при введении в составе комбинированного препарата площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) несколько больше, всасывание препарата происходит быстрее и величина максимальной концентрации в плазме крови выше. Для формотерола при введении в составе комбинированного препарата максимальная концентрация в плазме крови совпадает с таковой для монопрепарата.

Ингалируемый будесонид быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 30 минут после проведения ингаляции. Средняя доза будесонида, попавшего в легкие при ингаляционном введении, составляет 32-44% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляет примерно 49% от доставленной дозы. У детей в возрасте от 6 до 16 лет средняя доза будесонида, попавшего в легкие при ингаляционном введении, не отличается от показателей у взрослых пациентов (конечная концентрация препарата в плазме крови не определялась).

Ингалируемый формотерол быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Средняя доза формотерола, попавшего в легкие при ингаляционном введении, составляет 28-49% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляет около 61% от доставленной дозы.

#### *Распределение*

С белками плазмы связывается примерно 50% формотерола и 90% будесонида. Объем распределения для формотерола составляет около 4 л/кг и для будесонида – 3 л/кг.

#### *Метаболизм*

Формотерол инактивируется путем конъюгации (образуются активные O-деметилованные метаболиты в основном в виде инактивированных конъюгатов). Будесонид подвергается интенсивной биотрансформации (около 90%) при первом прохождении через печень с образованием метаболитов, обладающих низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов – 6-β-гидроксибудесонида и 16-α-гидроксипреднизолон – не превышает 1% аналогичной активности будесонида. Не существует доказательств взаимодействия метаболитов или реакции замещения между будесонидом и формотеролом.

Основная часть дозы формотерола подвергается метаболизму в печени и затем выводится почками: после ингаляции 8-13% доставленной дозы формотерола выводится в неизменном виде. Формотерол имеет высокий системный клиренс (примерно 1,4 л/мин); период

полувыведения препарата составляет в среднем 17 часов.

Будесонид метаболизируется преимущественно с участием фермента CYP3A4. Метаболиты будесонида выводятся почками в неизменном виде или в форме конъюгатов. В моче обнаруживается только незначительное количество неизмененного будесонида. Будесонид имеет высокий системный клиренс (примерно 1,2 л/мин).

#### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

Фармакокинетика формотерола и будесонида у пациентов с почечной недостаточностью не изучена.

Концентрация будесонида и формотерола в плазме крови может повышаться у пациентов с заболеваниями печени.

### **Показания к применению**

- Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия).
- Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ<sub>1</sub> < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский возраст до 6 лет (для дозировок 80 мкг + 4,5 мкг и 160 мкг + 4,5 мкг).
- Детский возраст до 12 лет (для дозировки 320 мкг + 9 мкг).

### **С осторожностью**

Туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников, неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Нет клинических данных о применении препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив** или комбинированного применения будесонида и формотерола при беременности.

*Беременность.* Во время беременности препарат **Формисонид<sup>®</sup>-натив** следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы.

*Период грудного вскармливания.* Ингалируемый будесонид выделяется с грудным молоком, однако при применении в терапевтических дозах воздействия на ребенка не отмечено.

Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко женщин. **Формисонид<sup>®</sup>-натив** может быть назначен женщинам в период грудного вскармливания, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.

### **Способ применения и дозы**

#### ***Бронхиальная астма***

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и лёгкого персистирующего течения. Подбор дозы активных веществ, входящих в состав препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив**, проводится индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы препарата.

**В том случае, если отдельным пациентам требуется иная комбинация доз активных веществ, чем в препарате **Формисонид<sup>®</sup>-натив**, следует назначить отдельно  $\beta_2$ -адреномиметики и/или ГКС в отдельных ингаляторах.**

Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. Пациенты должны находиться под постоянным контролем врача для адекватного подбора дозы препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив**. При достижении полного контроля над симптомами бронхиальной астмы на фоне минимальной рекомендуемой дозы препарата, на следующем этапе можно попробовать назначение монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Существуют два подхода к назначению терапии препаратом **Формисонид<sup>®</sup>-натив**:

А. **Формисонид<sup>®</sup>-натив** в качестве поддерживающей терапии: **Формисонид<sup>®</sup>-натив** назначается для постоянной поддерживающей терапии в комбинации с отдельным  $\beta_2$ -адреномиметиком короткого действия для купирования приступов.

Б. **Формисонид<sup>®</sup>-натив** в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов: **Формисонид<sup>®</sup>-натив** назначается как для постоянной поддерживающей терапии, так и по требованию при появлении симптомов.

А. **Формисонид<sup>®</sup>-натив** в качестве поддерживающей терапии: Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с  $\beta_2$ -адреномиметиком короткого действия для купирования приступов.

Взрослые (18 лет и старше):

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** 80 мкг + 4,5 мкг и 160 мкг + 4,5 мкг

1-2 ингаляции 2 раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день.

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** 320 мкг + 9 мкг

1 ингаляция 2 раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

Подростки (12-17 лет):

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** 80 мкг + 4,5 мкг и 160 мкг + 4,5 мкг

1-2 ингаляции два раза в день.

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** 320 мкг + 9 мкг

1 ингаляция два раза в день.

Дети старше 6 лет:

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** 80 мкг + 4,5 мкг 1-2 ингаляции два раза в день.

После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при применении препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором

длительного действия.

Увеличение частоты использования  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия является показателем ухудшения общего контроля над заболеванием и требует пересмотра противоастматической терапии.

**Формисонид<sup>®</sup>-натив 320 мкг + 9 мкг**

**Формисонид<sup>®</sup>-натив 320 мкг + 9 мкг** не рекомендован детям до 12 лет в виду отсутствия клинических данных. **Формисонид<sup>®</sup>-натив 320 мкг + 9 мкг** предназначен только для поддерживающей терапии.

*Б. Формисонид<sup>®</sup>-натив в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов:*

*Формисонид<sup>®</sup>-натив назначается как для постоянной поддерживающей терапии, так и по требованию при появлении симптомов.*

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** может назначаться как в качестве постоянной поддерживающей терапии, так и в качестве терапии по требованию при возникновении приступов. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе **Формисонид<sup>®</sup>-натив** для купирования приступов.

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов в особенности показан пациентам с:

- недостаточным контролем над бронхиальной астмой и необходимостью в частом использовании препаратов для купирования приступов;
- наличием в анамнезе обострений бронхиальной астмы, требовавших медицинского вмешательства.

Требуется тщательный контроль за дозозависимыми побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций для купирования приступов.

Взрослые и подростки (12 лет и старше):

**Формисонид<sup>®</sup>-натив 80 мкг + 4,5 мкг и 160 мкг + 4,5 мкг**

Рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, применяется по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата

**Формисонид<sup>®</sup>-натив 160 мкг + 4,5 мкг** 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении



симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа.

Обычно не требуется назначение более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии.

Дети до 12 лет:

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам.

### **ХОБЛ**

Взрослые (18 лет и старше):

**Формисонид<sup>®</sup>-натив 160 мкг + 4,5 мкг**

2 ингаляции два раза в день.

**Формисонид<sup>®</sup>-натив 320 мкг + 9 мкг**

1 ингаляция два раза в день.

### **Применение у особых групп пациентов**

Нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста.

Нет данных о применении препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив** пациентами с печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол выводятся главным образом почками при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата.

Дети до 6 лет: **Формисонид<sup>®</sup>-натив** не рекомендован детям до 6 лет.

### **Инструкция по применению ингалятора «Инхалер CDM<sup>®</sup>»**

Для того чтобы обеспечить правильное применение препарата, применять **Формисонид<sup>®</sup>-натив** следует только с помощью устройства «Инхалер CDM<sup>®</sup>». Капсулы предназначены только для ингаляционного применения и не предназначены для проглатывания.

Вынимать капсулу из ячейковой упаковки следует непосредственно перед применением.

Инструкция по применению ингалятора «Инхалер CDM<sup>®</sup>»

«Инхалер CDM<sup>®</sup>» — это однократный ингалятор, позволяющий дозировать и вдыхать препарат в очень маленьких дозах. **Формисонид<sup>®</sup>-натив** попадает в дыхательные пути пациента вместе с потоками воздуха при выполнении активного вдоха через мундштук.

«Инхалер CDM<sup>®</sup>» очень прост в применении. При его использовании необходимо следовать пошаговой инструкции, приведенной ниже:

### **Шаг 1.**

Снимите прозрачный колпачок с устройства «Инхалер CDM<sup>®</sup>», как показано на рис. 1.

### **Шаг 2.**

Крепко держите устройство одной рукой, указательным и большим пальцем другой руки откройте отсек для капсулы, как показано на рис. 2. Для этого нажмите указательным пальцем на «НАЖАТЬ» в подвижной части ингалятора «Инхалер CDM<sup>®</sup>», сдвигая отсек в противоположную сторону.

### **Шаг 3.**

Удерживая устройство одной рукой, вставьте капсулу с препаратом в гнездо отсека (рис. 3).

### **Шаг 4.**

Убедитесь, что капсула правильно вставлена в гнездо (рис. 4).

### **Шаг 5.**

Удерживая «Инхалер CDM<sup>®</sup>» в вертикальном положении, закройте отсек, нажав большим пальцем в обратном направлении до упора, пока не будет слышен щелчок (рис. 5).

### **Шаг 6.**

Держите устройство «Инхалер CDM<sup>®</sup>» строго вертикально (рис. 6).

## **Шаг 7.**

Приведите устройство в рабочее состояние, как показано на рис. 7. Для этого с усилием нажмите на мундштук так, чтобы стрелка, нанесенная на корпус, скрылась за границами нижней части устройства до верхней линии. Затем отпустите мундштук для возврата его в первоначальное положение. Тем самым Вы прокалите капсулу, открыв доступ лекарственному препарату в просвет мундштука.

*Внимание:* из-за разрушения 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.

## **Шаг 8.**

*Внимание:* выдохните перед проведением ингаляции (рис. 8).

*Не выдыхайте через мундштук!*

## **Шаг 9.**

Осторожно сожмите мундштук устройства «Инхалер CDM<sup>®</sup>» зубами, плотно обхватите его губами и сделайте глубокий и сильный вдох через рот (рис. 9). Вы услышите вибрирующий звук внутри отсека для капсулы, издаваемый капсулой при вращении и рассеивании препарата.

*Внимание:* мундштук нельзя жевать и сильно сжимать зубами!

*Не нажимайте на мундштук при вдыхании.* Это может блокировать движение капсулы.

Задержите дыхание приблизительно на 10 секунд или дольше, насколько возможно.

Удалите ингалятор изо рта. Сделайте медленный выдох. Затем дышите нормально.

Повторите шаги **8-9** снова, для гарантированного вдыхания дозы препарата.

**Шаг 10.**

После проведения ингаляции откройте отсек для капсулы (рис. 2), удалите пустую капсулу и затем закройте его, как показано на рис. 5.

### *Внимание:*

При проведении ингаляции *постарайтесь не закрывать отверстия*, расположенные на боковых сторонах мундштука. Это может препятствовать свободному движению воздуха внутри ингалятора, тем самым уменьшается рассеивание содержимого капсулы.

*Всегда после использования плотно закрывайте «Инхалер CDM<sup>®</sup>» колпачком*, это позволит сохранить мундштук в чистоте.

Регулярно (раз в неделю) следует очищать мундштук снаружи сухой тканью.

### **Побочное действие**

На фоне совместного назначения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций.

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для  $\beta_2$ -адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. В ходе применения будесонида при ХОБЛ кровоподтеки и пневмония встречались с частотой 10% и 6% соответственно по сравнению с 4% и 3% в группе с плацебо ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно).

Нежелательные реакции распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: *очень часто* ( $>1/10$ ), *часто* (от 1/100 до 1/10), *нечасто* (от 1/1000 до 1/100), *редко* (от 1/10000 до 1/1000), *очень редко* ( $<1/10000$ ), (включая отдельные сообщения).

*Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* - кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки.

*Нарушения со стороны иммунной системы: редко* – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (например, дерматит, экзантема, крапивница, зуд, ангиоэдема, анафилактическая реакция).

*Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко* – признаки или симптомы системных глюкокортикостероидных эффектов (включая гипофункцию надпочечников).

*Нарушения психики: очень редко* - депрессия, нарушения поведения (главным образом у детей).

*Нарушения со стороны центральной нервной системы: часто* - головная боль; *нечасто* – психомоторное возбуждение, беспокойство, тошнота, головокружение, нарушения сна; *очень редко* – нарушение вкуса.

*Нарушения со стороны сердца: часто* – ощущение сердцебиения; *нечасто* - тахикардия; *редко* – аритмии, включая фибрилляцию предсердий, суправентрикулярную тахикардию, экстрасистолию; *очень редко* – стенокардия.

*Нарушения со стороны сосудов: очень редко* - колебания артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто* - кашель, осиплость голоса, легкое раздражение в горле; *редко* – бронхоспазм.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто* – кровоподтеки.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто* – тремор, *нечасто* - мышечные судороги.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко* – гипокалиемия; *очень редко* – гипергликемия.

Системное действие ингаляционных глюкокортикостероидов может наблюдаться при применении высоких доз препарата в течение продолжительного времени.

Применение  $\beta_2$ -адреномиметиков может приводить к увеличению содержания в крови инсулина, свободных жирных кислот, глицерола, кетоновых производных.

### **Передозировка**

*Симптомы передозировки формотерола:* тремор, головная боль, учащенное сердцебиение. В отдельных случаях сообщалось о развитии тахикардии, гипергликемии, гипокалиемии, удлинении QTc-интервала, аритмии, тошноте и рвоте. Может быть назначено поддерживающее симптоматическое лечение.

В случае необходимости отмены препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив** вследствие передозировки формотерола, входящего в состав комбинированного препарата, следует рассмотреть вопрос о назначении соответствующего глюкокортикостероида.

*Лечение:* поддерживающее и симптоматическое. Прием пациентами с острой бронхиальной обструкцией формотерола в дозе 90 мкг в течение 3-х часов безопасен.

*Передозировка будесонида:* при острой передозировке будесонида, даже в значительных дозах, не ожидается клинически значимых эффектов. При хроническом приеме чрезмерных доз может проявиться системное действия глюкокортикостероидов, такое как гиперкортицизм и подавление функции надпочечников.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Прием 200 мг кетоназола один раз в день повышает концентрацию в плазме перорального будесонида (разовая доза 3 мг) при их совместном назначении, в среднем, в 6 раз. При назначении кетоназола через 12 часов после приема будесонида концентрация последнего в

плазме повышается в среднем в 3 раза. Информация о подобном взаимодействии с будесонидом при ингаляционном введении отсутствует, однако следует ожидать заметного повышения концентрации будесонида в плазме крови. Так как данные для рекомендаций по подбору дозы отсутствуют, следует избегать вышеописанной комбинации препаратов. Если это невозможно, временной интервал между назначением кетоконазола и будесонида следует максимально увеличить. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы будесонида в плазме. Не рекомендовано назначение препарата **Формисонид®-натив** в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов пациентам, получающим мощные ингибиторы СРУ3А4.

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов могут ослаблять действие формотерола. **Формисонид®-натив** не следует назначать одновременно с  $\beta$ -адреноблокаторами (включая глазные капли), за исключением вынужденных случаев.

Совместное назначение препарата **Формисонид®-натив** и хинидина, дизопирамида, прокаинамида, фенотиазин, антигистаминных препаратов (терфенадина), ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и трициклических антидепрессантов может удлинять интервал QTc и увеличивать риск возникновения желудочковых аритмий.

Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь могут снижать толерантность сердечной мышцы к  $\beta_2$ -адреномиметикам.

Совместное назначение ингибиторов МАО, а также препаратов, обладающих подобными свойствами, таких как фуразолидон и прокарбазин, может вызвать повышение артериального давления. Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов при проведении общей анестезии препаратами галогенированных углеводородов.

При совместном применении препарата **Формисонид®-натив** и других  $\beta$ -адренергических лекарственных препаратов возможно усиление побочного действия формотерола.

В результате применения  $\beta_2$ -адреномиметиков может возникать гипокалиемия, которая может усиливаться при сопутствующем лечении производными ксантина, минеральными производными глюкокортикостероидов или диуретиками. Гипокалиемия может усиливать предрасположенность к развитию аритмий у пациентов, принимающих сердечные гликозиды. Не было отмечено взаимодействия будесонида и формотерола с другими лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы.

### **Особые указания**



Рекомендуется постепенно уменьшать дозу препарата перед прекращением лечения и не рекомендуется резко отменять лечение.

Дозировки  $80 + 4,5$  мкг/доза и  $320 + 9$  мкг/доза не предназначены для лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

**Формисонид<sup>®</sup>-натив** не предназначен для первоначального подбора терапии на первых этапах лечения бронхиальной астмы.

При недостаточной эффективности терапии или превышении максимальных рекомендуемых доз препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив** необходимо пересмотреть тактику лечения.

Увеличение частоты приема бронходилататоров в качестве препаратов неотложной помощи указывает на ухудшение течения основного заболевания и служит основанием для пересмотра тактики лечения бронхиальной астмы. Неожиданное и прогрессирующее ухудшение контроля симптомов бронхиальной астмы или ХОБЛ является потенциально угрожающим для жизни состоянием и требует срочного медицинского вмешательства. В данной ситуации следует рассмотреть возможность повышения дозы глюкокортикостероидов, т. е. назначение курса пероральных глюкокортикостероидов или лечения антибиотиками в случае присоединения инфекции. Пациентам рекомендуется постоянно иметь при себе препараты неотложной помощи: **Формисонид<sup>®</sup>-натив** (для пациентов с бронхиальной астмой, использующих **Формисонид<sup>®</sup>-натив** для поддерживающей терапии и для купирования приступов) или  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия (для всех пациентов, использующих **Формисонид<sup>®</sup>-натив** только для поддерживающей терапии).

Следует обратить внимание пациента на необходимость регулярного приема поддерживающей дозы препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив** в соответствии с подобранной терапией, даже в случаях отсутствия симптомов заболевания. Ингаляции препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив** ( $80 + 4,5$  мкг/доза и  $160 + 4,5$  мкг/доза) для купирования приступов следует проводить только при возникновении симптомов, но не показаны для регулярного профилактического применения, т.е. перед физической нагрузкой. В таких случаях показано применение отдельного  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия.

Если симптомы бронхиальной астмы поддаются контролю, можно постепенно снижать дозу препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив**, при этом важно постоянно следить за состоянием

пациентов. Следует назначать наименьшую эффективную дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лечение препаратом **Формисонид<sup>®</sup>-натив** не следует начинать в период обострения или значительного ухудшения течения бронхиальной астмы.

Во время терапии препаратом **Формисонид<sup>®</sup>-натив** могут отмечаться обострения и развитие серьезных нежелательных явлений, связанных с бронхиальной астмой. Пациентам следует продолжать лечение, но обратиться за медицинской помощью при отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы или в случае ухудшения состояния после начала терапии.

Данные клинических исследований применения комбинации будесонида и формотерола у пациентов с ХОБЛ с пребронходилатационным  $ОФВ_1 > 50\%$  от должного и с постбронходилатационным  $ОФВ_1 < 70\%$  от должного отсутствуют (см. раздел «Фармакодинамика»).

Как и при применении любой другой ингаляционной терапии, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с немедленным усилением хрипов после приема дозы препарата **Формисонид<sup>®</sup>-натив**. В таком случае следует прекратить терапию препаратом **Формисонид<sup>®</sup>-натив**, пересмотреть тактику лечения и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

Системное действие может проявиться при приеме любых ингаляционных глюкокортикостероидов, особенно при приеме высоких доз препаратов в течение длительного периода времени. Проявление системного действия менее вероятно при проведении ингаляционной терапии, чем при применении пероральных глюкокортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся подавление функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта и глаукома. Рекомендуется регулярно мониторировать рост детей, длительно получающих глюкокортикостероидную терапию в ингалируемой форме. В случае установленной задержки роста следует пересмотреть терапию с целью снижения дозы ингалируемого глюкокортикостероида. Необходимо тщательно оценивать соотношение преимущества глюкокортикостероидной терапии к возможному риску задержки роста. При выборе терапии рекомендуется обратиться к детскому пульмонологу. Основываясь на ограниченных данных исследований о длительном приеме глюкокортикостероидов, можно предположить, что большинство детей и подростков, получающих терапию ингаляционным будесонидом, в

конечном итоге достигнут нормальных для взрослых показателей роста. Вместе с тем, сообщалось о незначительной кратковременной задержке роста в основном в первый год лечения. Из-за потенциально возможного действия ингаляционных глюкокортикостероидов на минеральную плотность костной ткани следует уделять особое внимание пациентам, принимающим высокие дозы препарата в течение длительного периода с наличием факторов риска развития остеопороза. Исследования длительного применения ингалируемого будесонида у детей в средней суточной дозе 400 мкг (отмеренная доза) или взрослых в суточной дозе 800 мкг (отмеренная доза) не показали заметного действия на минеральную плотность костной ткани. Нет данных относительно действия высоких доз комбинации будесонида и формотерола на минеральную плотность костной ткани.

Если есть основания полагать, что на фоне предшествующей системной терапии глюкокортикостероидами была нарушена функция надпочечников, следует принять меры предосторожности при переводе пациентов на лечение препаратом **Формисонид®-натив**.

Преимущества ингаляционной терапии будесонидом, как правило, сводят к минимуму необходимость приема пероральных глюкокортикостероидов, однако у пациентов, прекращающих терапию пероральными глюкокортикостероидами, в течение длительного времени может сохраняться недостаточная функция надпочечников. Пациенты, которые в прошлом нуждались в неотложном приеме высоких доз глюкокортикостероидов или получали длительное лечение ингаляционными глюкокортикостероидами в высокой дозе, также могут находиться в этой группе риска. Необходимо предусмотреть дополнительное назначение глюкокортикостероидов в период стресса или хирургического вмешательства.

Рекомендуется проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляций поддерживающих доз с целью предотвращения риска развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки. Также необходимо полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов в случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки.

Следует соблюдать меры предосторожности при лечении пациентов с удлинённым QTc-интервалом. Прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала.

Следует пересмотреть необходимость применения и дозу ингалируемого глюкокортикостероида у пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких, грибковыми, вирусными или бактериальными инфекциями органов дыхания.

При совместном назначении  $\beta_2$ -адреномиметиков с препаратами, которые могут вызвать или усилить гипокалиемический эффект, например, производные ксантина, стероиды или

диуретики, возможно усиление гипокалиемического эффекта  $\beta_2$ -адреномиметиков. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, применяющих бронходилататоры короткого действия для снятия приступов при обострении тяжелой бронхиальной астмы, так как риск развития гипокалиемии увеличивается на фоне гипоксии и при других состояниях, когда увеличивается вероятность проявления развития гипокалиемического эффекта. В таких случаях рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови. Прием пациентами с острой бронхиальной обструкцией формотерола в дозе 90 мкг в течение 3-х часов безопасен. В период лечения следует контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом.

Препарат *Формисонид<sup>®</sup>-натив* содержит лактозу (<1 мг/ингаляция). Обычно такое количество не вызывает проблем у пациентов с непереносимостью лактозы. Клинические исследования и мета-анализы показали, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов при ХОБЛ может привести к повышению риска пневмонии. Однако абсолютный риск при применении будесонида небольшой. Мета-анализ 11 двойных слепых исследований с участием 10570 пациентов с ХОБЛ не продемонстрировал статистически значимого повышения риска пневмонии у пациентов, получавших будесонид (в том числе в комбинации с формотеролом), по сравнению с пациентами, получавшими терапию без будесонида (плацебо или формотерол). Частота развития серьезного нежелательного явления пневмонии составила 1,9% в год при терапии, включающей будесонид, и 1,5% в год – при терапии без будесонида. Объединенное соотношение рисков при сравнении терапии, включающей будесонид, с терапией без будесонида составило 1,15 (965% доверительный интервал (ДИ): 0,83, 1,57). Объединенное соотношение рисков при сравнении будесонида/формотерола с формотеролом или плацебо составило 1,00 (95% ДИ: 0,69, 1,44). Причинно-следственная связь развития пневмонии с применением препаратов, содержащих будесонид, не установлена.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Нет данных о влиянии препарата *Формисонид<sup>®</sup>-натив* на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако, в случае развития таких побочных реакций, как головокружение, тремор, мышечные судороги и др. следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Порошок для ингаляций дозированный, капсулы 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг,

320 мкг + 9 мкг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной.

По 3, 6 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с устройством для ингаляций или без него, инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.