

## **Склад**

*діючі речовини:* 1 інгаляція (1 доза) містить: 80 мкг будесоніду мікронізованого;

4,5 мкг формотеролу фумарату дигідрату;

*допоміжна речовина:* лактоза, моногідрат.

## **Лікарська форма**

Порошок для інгаляцій, дозований.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

інгалятор: дозатор червоного кольору, що обертається. На дозаторі, що обертається, витиснений код Брайля. Кришка білого кольору. Всередині кришки знаходяться п'ять ребер.

У вікні індикатора дозування видно цифру 60. Насадка має чотири стержні і може обертатися.

Вміст: вміст від білого до майже білого кольору, переважно у формі округлих гранул.

## **Фармакотерапевтична група**

Адренергічні засоби в комбінації з кортикостероїдами або іншими препаратами, за винятком антихолінергічних засобів. Формотерол та будесонід.

Код АТХ R03A K07.

## **Фармакодинаміка**

*Механізми дії та фармакодинамічні ефекти*

До складу Симбікорту входять формотерол та будесонід, що мають різний механізм дії та проявляють адитивний ефект щодо зниження частоти загострень бронхіальної астми. Специфічні властивості будесоніду та формотеролу дозволяють застосовувати комбінацію для підтримуючої терапії та полегшення симптомів або для підтримуючої терапії бронхіальної астми.

*Будесонід*

Будесонід – це глюкокортикостероїд, що при інгаляції проявляє дозозалежну протизапальну дію у дихальних шляхах, призводячи до зменшення симптомів та зниження частоти загострень бронхіальної астми. Інгаляційний будесонід спричиняє менш тяжкі небажані явища, ніж системні кортикостероїди. Точний механізм, що відповідає за протизапальний ефект глюкокортикостероїдів, невідомий.

### *Формотерол*

Формотерол – це селективний  $\beta_2$ -адренергічний агоніст, що при інгаляційному застосуванні призводить до швидкої та довготривалої релаксації гладеньких м'язів бронхів у пацієнтів зі зворотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхорозширювальний ефект є дозозалежним, препарат починає діяти протягом 1-3 хвилин. Тривалість дії становить щонайменше 12 годин після одноразової дози.

### Клінічна ефективність та безпека

#### *Клінічна ефективність підтримуючої терапії будесонідом/формотеролом*

Клінічні дослідження у дорослих пацієнтів показали, що додавання формотеролу до будесоніду полегшувало симптоми бронхіальної астми і покращувало функцію легень та знижувало частоту загострень.

Були проведені два 12-тижневі дослідження за участю педіатричних популяцій, в яких 265 дітей віком 6-11 років отримували лікування підтримуючими дозами будесоніду/формотеролу (2 інгаляції по 80 мкг/4,5 мкг/інгаляцію два рази на добу), та агоністом  $\beta_2$ -адренорецепторів короткої дії в міру необхідності. В обох дослідженнях спостерігалось покращення функції легень і лікування переносилося належним чином порівняно із застосуванням відповідної дози будесоніду при застосуванні будесоніду у вигляді монотерапії.

#### *Клінічна ефективність підтримуючої терапії та застосування будесоніду/формотеролу для полегшення симптомів*

Застосування будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії та для полегшення симптомів забезпечувало статистично та клінічно значуще зниження частоти тяжких загострень бронхіальної астми при порівнянні з усіма іншими терапіями.

У дослідженнях з пацієнтами, які потребували медичної допомоги через гострі симптоми бронхіальної астми, застосування будесоніду/формотеролу забезпечувало швидке та ефективне полегшення симптомів бронхоспазму подібно до застосування сальбутамолу та формотеролу.

Порівнянна ефективність та безпека лікарського засобу при застосуванні підліткам і дорослим була продемонстрована у 6 подвійних сліпих дослідженнях, до яких входили 5 вищезазначених досліджень та одне додаткове дослідження із застосуванням більш високої підтримуючої дози – дві інгаляції по 160/4,5 мкг двічі на добу. Оцінки спиралися на дані загалом 14385 пацієнтів з астмою, із яких 1847 були підлітками. Кількість пацієнтів підліткового віку, які застосовували більше 8 інгаляцій препарату хоча б в один із днів у рамках застосування будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії та полегшення симптомів, була обмеженою, і таке застосування було нечастим.

## **Фармакокінетика**

### *Всмоктування*

Комбінація фіксованих доз будесоніду і формотеролу та відповідні монопрепарати виявилися біоеквівалентними з огляду на системні експозиції будесоніду та формотеролу відповідно. Незважаючи на це, після застосування комбінації фіксованих доз спостерігалось невелике зростання пригнічення кортизолу порівняно до застосування препаратів окремо. Різниця була визнана незначущою з погляду клінічної безпеки.

Ознак фармакокінетичної взаємодії будесоніду з формотеролом не було.

Фармакокінетичні показники відповідних речовин були подібними після застосування будесоніду та формотеролу у вигляді монопрепаратів або у складі комбінації фіксованих доз. Після застосування фіксованої комбінації AUC будесоніду була незначно вищою, швидкість всмоктування та максимальна плазмова концентрація були трохи більшими, ніж при застосуванні окремо. Максимальна плазмова концентрація формотеролу після застосування фіксованої комбінації була подібною до застосування монопрепарату.

Інгаляційний будесонід швидко всмоктується; плазмова концентрація досягає максимуму протягом 30 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середня легенева депозиція будесоніду після інгаляції через порошковий інгалятор коливалася від 32 % до 44 % доставленої дози. Системна біодоступність становить приблизно 49 % доставленої дози. У дітей віком 6-16 років легенева депозиція коливається в тому ж інтервалі, що й у дорослих при тих самих дозах. Відповідні концентрації у плазмі крові не визначалися.

Інгаляційний формотерол швидко всмоктується; плазмова концентрація досягає максимуму протягом 10 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середня легенева депозиція формотеролу після інгаляції через порошковий інгалятор коливався від 28 % до 49 % доставленої дози. Системна біодоступність становить приблизно

61 % доставленої дози.

### *Розподіл і метаболізм*

З білками плазми крові зв'язується приблизно 50 % формотеролу та 90 % будесоніду. Об'єм розподілу формотеролу становить приблизно 4 л/кг, будесоніду – 3 л/кг. Формотерол інактивується шляхом реакцій кон'югації (утворюються активні О-деметильовані та деформільовані метаболіти, але вони наявні переважно у вигляді інактивованих кон'югатів). Будесонід зазнає значної (приблизно до 90 %) біотрансформації при першому проходженні через печінку з утворенням метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6-β-гідрокси-будесоніду та 16-α-гідрокси-преднізолону, не перевищує 1 % аналогічної активності будесоніду. Ознак якоїсь метаболічної взаємодії або реакцій заміщення між формотеролом та будесонідом немає.

### *Виведення*

Переважаюча частина дози формотеролу зазнає печінкового метаболізму та в подальшому виводиться нирками. Після інгаляції 8-13 % доставленої дози формотеролу виводиться у незміненому вигляді з сечею. Формотерол має високий системний кліренс (приблизно 1,4 л/хв), його термінальний період напіввиведення становить у середньому 17 годин.

Будесонід метаболізується переважно за допомогою ферменту СYP3A4. Метаболіти будесоніду виводяться з сечею у незмінній або у кон'югованій формі. У сечі визначається лише незначна кількість незміненого будесоніду. Будесонід має високий системний кліренс (приблизно 1,2 л/хв), період його напіввиведення з плазми крові після внутрішньовенного введення становить в середньому 4 години.

Фармакокінетика формотеролу у дітей не досліджувалася. Фармакокінетика будесоніду та формотеролу у пацієнтів із нирковою недостатністю невідома. У пацієнтів із хворобами печінки експозиція будесоніду та формотеролу у крові може бути підвищена.

### *Лінійність/нелінійність*

Системна експозиція для будесоніду та формотеролу знаходиться у лінійній кореляції із застосованою дозою.

### **Показання**

Симбікорт Турбухалер 80 мкг/4,5 мкг показаний для застосування дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років та старше.

Симбікорт призначають для регулярного лікування бронхіальної астми у випадку доцільного застосування комбінованої терапії (інгаляційного кортикостероїду та  $\beta$ 2-агоніста тривалої дії):

- пацієнтам, стан яких недостатньо контролюється за допомогою інгаляційних кортикостероїдів та швидкодіючих  $\beta$ 2-агоністів, що застосовуються у разі потреби або
- пацієнтам, стан яких належно контролюється інгаляційними кортикостероїдами та  $\beta$ 2-агоністами тривалої дії.

Симбікорт Турбухалер (80 мкг/4,5 мкг/доза) не підходить для лікування пацієнтів з тяжкою бронхіальною астмою.

## **Протипоказання**

Надмірна чутливість до будесоніду, формотеролу або лактози (що містить невелику кількість білків молока).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### *Фармакокінетичні взаємодії*

Плазмові рівні будесоніду можуть помітно зростати при супутньому застосуванні препарату з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та інгібіторами протеази ВІЛ), тому одночасного застосування цих препаратів слід уникати. Якщо це неможливо, інтервал часу між застосуванням інгібітора та будесоніду має бути якомога довшим (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам, які приймають потужні інгібітори CYP3A4, не рекомендується застосовувати Симбікорт одночасно для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

Потужний інгібітор CYP3A4 кетоконазол, який застосовували в дозі 200 мг 1 раз на добу, підвищував концентрацію перорального будесоніду у плазмі крові (3 мг як одноразова доза) у середньому в 6 разів при їх одночасному застосуванні. При застосуванні кетоконазолу через 12 годин після будесоніду концентрація будесоніду підвищувалася у середньому в 3 рази, що вказує на те, що розділене застосування препаратів з певним проміжком часу може зменшити зростання концентрації будесоніду у плазмі крові. Обмежені дані стосовно цієї взаємодії при застосуванні високих доз інгаляційного будесоніду показують, що у разі

одночасного застосування ітраконазолу в дозі 200 мг 1 раз на добу та інгаляційного будесоніду (1000 мкг як одноразова доза) плазмові рівні будесоніду можуть помітно підвищуватися (в середньому в чотири рази).

### *Фармакодинамічні взаємодії*

$\beta$ -адреноблокатори можуть послаблювати або пригнічувати дію формотеролу. Тому Симбікорт не слід застосовувати разом із  $\beta$ -адреноблокаторами (в тому числі краплями для очей), якщо для цього немає вагомих причин.

При супутньому застосуванні хінідину, дизопірамідну, прокаїнамідну, фенотіазинів, антигістамінів (терфенадину), а також трициклічних антидепресантів може подовжуватися QTc-інтервал та зростати ризик шлуночкової аритмії.

Крім того, L-допа, L-тироксин, окситоцин та алкоголь можуть порушувати серцеву переносимість  $\beta$ 2-симпатоміметиків.

Супутнє застосування інгібіторів моноаміноксидази, в тому числі препаратів із подібними властивостями, таких як фуразолідон та прокарбазин, може провокувати реакції гіперчутливості.

Пацієнтам, які отримують супутню анестезію за допомогою галогенізованих гідрокарбонатів, загрожує підвищений ризик розвитку аритмій.

Одночасне застосування інших  $\beta$ -адренергічних або антихолінергічних препаратів може мати потенційно адитивний бронхолітичний ефект.

Гіпокаліємія може збільшувати схильність до аритмії у пацієнтів, які застосовують глікозиди наперстянки (для додаткової інформації про гіпокаліємію див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпокаліємія може виникати внаслідок терапії бета2-агоністами і потенціюватися при супутньому застосуванні похідних ксантину, кортикостероїдів та діуретиків.

Взаємодії будесоніду та формотеролу з будь-якими іншими препаратами, що застосовуються для лікування бронхіальної астми, не спостерігалось.

### *Педіатричні популяції*

Дослідження лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Інгібітори моноаміноксидази та трициклічні антидепресанти

Симбікорт слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази або трициклічні антидепресанти, або протягом 2 тижнів з моменту припинення лікування такими засобами, оскільки дія формотеролу

(компоненту Симбікорту) на судинну систему може посилюватися під впливом цих засобів.

### *Діуретики*

Зміни на ЕКГ та/або гіпокаліємія, спричинені застосуванням діуретиків, що не належать до групи калійзберігаючих (таких як петльові або тіазидні діуретики), можуть раптово посилюватися під впливом бета-агоністів, особливо у разі перевищення рекомендованої дози бета-агоністів. Хоча клінічне значення цих ефектів залишається до кінця не з'ясованим, рекомендується обережність у разі одночасного застосування Симбікорту та діуретиків, що не належать до групи калійзберігаючих.

### **Особливості застосування**

При необхідності припинити лікування рекомендується поступово зменшувати дозу, а не різко скасовувати терапію.

Якщо, на думку пацієнта, лікування неефективне, або у випадку перевищення максимальної добової дози Симбікорту пацієнту слід наполегливо рекомендувати звернутися до лікаря (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Раптове та прогресуюче погіршення контролю над бронхіальною астмою є потенційно загрозливим для життя, тому пацієнту слід обов'язково пройти медичне обстеження. У таких випадках потрібно розглянути необхідність посилення терапії кортикостероїдами, наприклад, призначити курс пероральних кортикостероїдів або додаткове застосування антибіотиків у випадку інфекції.

*Слід порадити пацієнту завжди мати при собі інгалятор як рятувальний засіб:* або Симбікорт (для пацієнтів, які застосовують Симбікорт у якості підтримуючої терапії та полегшення симптомів), або окремий швидкодіючий бронходилататор (для пацієнтів, які застосовують Симбікорт у якості лише підтримуючої терапії).

Пацієнтам слід нагадати про необхідність продовжувати підтримуюче застосування Симбікорту відповідно до призначення, навіть при відсутності у них симптомів. Профілактичне застосування Симбікорту, наприклад, перед фізичними навантаженнями, не досліджувалося. Інгаляції Симбікорту для полегшення симптомів слід застосовувати лише у випадку проявів симптомів бронхіальної астми, вони не призначені для регулярного профілактичного застосування, наприклад, перед фізичним навантаженням. З цією метою слід розглянути питання про використання окремого швидкодіючого бронходилататора.

Після досягнення контролю над симптомами бронхіальної астми можна розглянути питання про поступове зменшення дози Симбікорту. При цьому важливо, щоб пацієнт проходив регулярний огляд. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу Симбікорту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Терапію Симбікортом не слід розпочинати у період загострення бронхіальної астми, гострого прояву або значного погіршення її перебігу.

У період застосування Симбікорту можуть виникати серйозні небажані явища, пов'язані з бронхіальною астмою, або загострення. Пацієнтам слід продовжувати лікування і звернутися до лікаря, якщо симптоми бронхіальної астми не минають або посилюються після початку терапії Симбікортом.

Як і при будь-якій іншій інгаляційній терапії, можливе виникнення парадоксального бронхоспазму з негайним посиленням хрипів та появою задишки після прийому дози препарату. Якщо у пацієнта розвивається парадоксальний бронхоспазм, слід негайно припинити застосування Симбікорту, оцінити стан пацієнта та у разі потреби – розпочати альтернативну терапію. Парадоксальний бронхоспазм, лікування якого слід розпочати одразу ж, реагує на застосування швидкодіючого інгаляційного бронходилататора (див. розділ «Побічні реакції»).

Системні ефекти можуть виникати при інгаляційному застосуванні всіх кортикостероїдів, особливо у високих дозах та протягом тривалого періоду лікування. Імовірність виникнення таких ефектів набагато менша при застосуванні інгаляційних форм кортикостероїдів порівняно з пероральними. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, катаракту і глаукому, і рідше – психологічні порушення або зміну поведінки, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, тривожність, депресію або агресію (особливо у дітей) (див. розділ «Побічні реакції»).

У довготривалих дослідженнях інгаляційного будесоніду при середній добовій дозі 400 мкг (відміряна доза) у дітей або 800 мкг (відміряна доза) у дорослих не було помічено значного впливу на мінеральну щільність кісток. Інформація щодо впливу Симбікорту у вищих дозах відсутня.

Якщо є підстави вважати, що на тлі попередньої системної терапії стероїдами була порушена функція надниркових залоз, слід вжити заходів обережності при переведенні пацієнтів на лікування Симбікортом.



Переваги інгаляційної терапії будесонідом, як правило, зводять до мінімуму необхідність прийому пероральних стероїдів, але пацієнтам, які попередньо застосовували пероральні стероїди, протягом значного часу може все ще загрожувати порушення функцій надниркових залоз. Відновлення стану пацієнтів після припинення прийому пероральних стероїдів може зайняти значну кількість часу і, отже, пацієнти, які попередньо застосовували пероральні стероїди і були переведені на лікування інгаляційним будесонідом, через порушення функцій надниркових залоз можуть залишатися у групі ризику протягом значного періоду часу. При таких обставинах функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи слід контролювати регулярно.

Тривале лікування високими дозами інгаляційних кортикостероїдів, особливо у разі застосування більш високих доз, ніж були рекомендовані, може призвести також до клінічно значущого пригнічення функції надниркових залоз. Тому, необхідно передбачити додаткове системне застосування кортикостероїдів у періоди стресу (наприклад, під час тяжких інфекційних захворювань) або запланованого хірургічного втручання. Швидке зниження дози стероїдів може спричиняти розвиток гострої надниркової кризи. Симптоми та ознаки, які можуть спостерігатися під час гострої надниркової кризи, можуть бути дещо розпливчастими, але можуть включати в себе анорексію, біль у животі, втрату маси тіла, підвищену втомлюваність, головний біль, нудоту, блювання, зниження рівня свідомості, судоми, артеріальну гіпотонію і гіпоглікемію.

Лікування додатковими системними стероїдами або інгаляційним будесонідом різко припиняти не рекомендується.

Під час переходу з терапії пероральними стероїдами на застосування Симбікорта Турбухалера, як правило, спостерігатиметься більш низький системний вплив стероїдів і це може призвести до виникнення алергічних симптомів або симптомів артриту, таких як риніт, екзема та біль у м'язах і суглобах. У разі розвитку цих станів необхідно розпочати специфічне лікування. Як правило, недостатність дії глюкокортикостероїдів слід запідозрити, якщо у рідкісних випадках виникають такі симптоми як підвищена втомлюваність, головний біль, нудота і блювання. У цих випадках іноді необхідним є тимчасове збільшення дози пероральних глюкокортикостероїдів.

Щоб зменшити ризик розвитку орофарингеального кандидозу (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнта необхідно проінструктувати полоскати рот водою після застосування кожної підтримуючої дози. У випадку розвитку орофарингеального кандидозу слід полоскати водою рота також після застосування препарату у разі потреби.

Слід уникати супутнього застосування ітраконазолу, ритонавіру або інших потужних інгібіторів СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо це неможливо, інтервал часу між застосуванням взаємодіючих препаратів має бути якомога довшим. Пацієнтам, які приймають потужні інгібітори СYP3A4, не рекомендується застосовувати Симбікорт одночасно для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

З обережністю слід застосовувати Симбікорт пацієнтам з тиреотоксикозом, феохромоцитомою, цукровим діабетом, неконтрольованою гіпокаліємією, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, ідіопатичним підкляпанним аортальним стенозом, тяжкою артеріальною гіпертензією, аневризмою чи іншими тяжкими серцевими хворобами, такими як ішемічна хвороба серця, тахіаритмія або тяжка серцева недостатність.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із подовженням інтервалу QTc. Формотерол сам по собі може спричиняти подовження інтервалу QTc.

Слід переглянути потребу у застосуванні інгаляційних кортикостероїдів та їх дозу пацієнтам із туберкульозом легень в активній чи прихованій формі, грибковими або вірусними інфекціями дихальних шляхів.

При застосуванні агоністів  $\beta$ 2-адренорецепторів у високих дозах можливий розвиток потенційно серйозної гіпокаліємії. При сумісному лікуванні агоністами  $\beta$ 2-адренорецепторів і препаратами, які можуть спричиняти гіпокаліємію або посилювати гіпокаліємічний ефект, (наприклад, похідні ксантину, стероїди та діуретики), можливе посилення гіпокаліємічного ефекту агоністів  $\beta$ 2-адренорецепторів. Особливої обережності слід дотримуватися у пацієнтів із нестабільною бронхіальною астмою при застосуванні різноманітних бронходилататорів негайної дії, при гострій тяжкій бронхіальній астмі, оскільки ризик розвитку гіпокаліємії посилюється на тлі гіпоксії та інших станів, що збільшують вірогідність розвитку такого ускладнення як гіпокаліємія. У таких випадках рекомендовано контролювати рівні калію у сироватці крові.

Як і при застосуванні інших агоністів  $\beta$ 2-адренорецепторів, у хворих на цукровий діабет слід додатково контролювати рівні глюкози у крові.

Симбікорт Турбухалер містить лактози моногідрат (< 1 мг/інгаляцію). Зазвичай така кількість не спричиняє проблем у пацієнтів, які не переносять лактозу. Ця допоміжна речовина містить невелику кількість молочних білків, що можуть спричинити алергічні реакції.

*Пневмонія та інші інфекції нижніх дихальних шляхів*

Лікарям не слід втрачати настороженості щодо можливого розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ, з огляду на часте накладання клінічних ознак пневмонії та загострення основного захворювання. Інфекції нижніх дихальних шляхів, в тому числі пневмонія, спостерігалися після інгаляційного застосування кортикостероїдів.

### *Імуносупресія*

Пацієнти, які приймають препарати, що пригнічують імунну систему, є більш чутливими до інфекції, ніж здорові люди.

### *Педіатричні популяції*

Рекомендовано регулярно контролювати ріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди. У випадку уповільнення їх росту слід переглянути терапію з метою зниження дози інгаляційного кортикостероїду до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль над бронхіальною астмою, якщо це можливо. Користь від застосування кортикостероїдів та можливий ризик уповільнення росту слід ретельно зіставити. Крім того, можливо доцільно направити пацієнта на обстеження до дитячого пульмонолога.

Грунтуючись на обмежених даних довготривалих досліджень щодо лікування глюкокортикоїдами, можна припустити, що більшість дітей і підлітків, які отримують терапію інгаляційним будесонідом, зрештою досягнуть нормальних для дорослих показників росту. Однак спостерігалось початкове невелике, але тимчасове відставання у рості (приблизно на 1 см). Зазвичай така затримка відзначається у перший рік лікування.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Симбікорт не впливає або незначним чином впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Вагітність*

Не існує клінічних даних щодо застосування СимбікОРТУ або супутньої терапії формотеролом та будесонідом у період вагітності. Дані, отримані у ході проведення дослідження впливу цієї комбінації на ембріофетальний розвиток щурів, не виявили жодних ознак будь-якого додаткового ефекту у разі застосування комбінації.

Достатніх даних щодо застосування формотеролу у вагітних жінок не існує. При проведенні досліджень репродуктивної функції у тварин формотерол спричинив розвиток небажаних ефектів при застосуванні дуже високих системних доз.

Дані, одержані під час приблизно 2000 вагітностей, не виявили будь-якого підвищення тератогенного ризику, пов'язаного із застосуванням інгаляційного будесоніду. Дослідження на тваринах продемонстрували, що глюкокортикостероїди можуть спричинити порушення розвитку. Проте ці дані, імовірно, не вважаються значущими для людей при застосуванні препарату в рекомендованих дозах.

У ході проведення досліджень на тваринах також було виявлено, що застосування глюкокортикоїдів у період вагітності у високих дозах підвищувало ризику затримки внутрішньоутробного росту, розвитку серцево-судинних захворювань у дорослих тварин та призводило до постійних змін у щільності рецепторів до глюкокортикоїдів, метаболізмі та профілі нейромедіаторів у разі застосування препаратів у діапазоні доз, які були нижчі за тератогенні дози.

У період вагітності Симбікорт слід застосовувати, якщо користь для матері переважає потенційні ризики для плода/дитини. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу будесоніду, що забезпечує належний контроль над бронхіальною астмою.

### *Годування груддю*

Будесонід проникає у грудне молоко. Однак при прийомі препарату у терапевтичних дозах впливу на немовля не очікується. Невідомо, чи формотерол проникає у грудне молоко людини.

У щурів невеликі кількості формотеролу були виявлені в материнському молоці. Питання про застосування Симбікорта жінкам, які годують груддю, слід розглядати лише у тому випадку, якщо очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для дитини.

### *Фертильність*

Даних щодо потенційного впливу будесоніду на фертильність немає. У ході проведення досліджень впливу формотеролу на репродуктивну функцію тварин було виявлено дещо знижений рівень фертильності у самців щурів при високій системній експозиції.

## **Спосіб застосування та дози**

### *Дозування*

Симбікорт не призначають для початкового лікування бронхіальної астми.

Дози компонентів СимбікОРТУ підбирають індивідуально і їх необхідно коригувати відповідно до тяжкості захворювання. Це потрібно враховувати не лише на початку застосування комбінованих препаратів, але також і при корекції підтримуючої дози. Якщо пацієнту потрібна комбінація доз, що відрізняється від наявних у комбінованому інгаляторі, слід призначити відповідні дози агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів та/або кортикостероїдів в окремих інгаляторах.

Дозу потрібно титрувати до найменшої дози, що дозволяє ефективно контролювати симптоми захворювання. Пацієнтам необхідно регулярно проходити повторні обстеження у лікаря, який призначив препарат, так, щоб доза СимбікОРТУ залишалася оптимальною. Після досягнення довготривалого контролю симптомів за допомогою найменшої рекомендованої дози слід спробувати контролювати симптоми лише за допомогою інгаляційного кортикостероїду.

Існують два варіанти застосування СимбікОРТУ.

*А. Для підтримуючої терапії: Симбікорт застосовують для регулярної підтримуючої терапії у комбінації з окремим швидко діючим бронходилататором, що використовується як рятівний засіб.*

*Б. Для підтримуючої терапії та полегшення симптомів: Симбікорт застосовують для регулярної підтримуючої терапії, а також у разі потреби – для полегшення симптомів.*

*А. Застосування СимбікОРТУ для підтримуючої терапії*

Пацієнтам слід порадити завжди мати при собі окремий швидкодіючий бронходилататор для застосування у якості рятівного засобу.

*Рекомендовані дози:*

Дорослі (від 18 років): 1-2 інгаляції двічі на добу. Деяким пацієнтам може знадобитися до 4 інгаляцій двічі на добу.

Підлітки (12-17 років): 1-2 інгаляції двічі на добу.

Діти (від 6 років): 2 інгаляції двічі на добу.

Зазвичай після досягнення контролю над симптомами захворювання при застосуванні препарату двічі на добу дозу титрують до найменшої ефективної

дози, включно до застосування Симбікорту один раз на добу, у випадках, коли, на думку лікаря, пацієнт потребує підтримуючої терапії бронходилататором тривалої дії у комбінації з інгаляційним кортикостероїдом.

Частіше застосування додаткового швидкодіючого бронходилататора вказує на погіршення стану пацієнта та необхідність перегляду лікування бронхіальної астми.

Діти віком до 6 років: Симбікорт не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

*Б. Застосування Симбікорту для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.*

Приймати добову підтримуючу дозу Симбікорту, а на додачу застосовувати Симбікорт у разі потреби полегшення симптомів. Слід порадити пацієнтам завжди мати Симбікорт при собі для негайного застосування як рятівний засіб.

Застосування Симбікорту для підтримуючої терапії та полегшення симптомів слід розглянути зокрема у пацієнтів:

- із недостатнім контролем бронхіальної астми, у яких часто виникає потреба у лікарських засобах для полегшення симптомів;
- із загостренням бронхіальної астми в минулому, що вимагало медичного втручання.

За пацієнтами, які часто та у великій кількості застосовують інгаляції Симбікорту за потребою, потрібно пильно наглядати на випадок розвитку дозозалежних небажаних явищ.

*Рекомендовані дози*

Дорослі та підлітки (від 12 років): рекомендована підтримуюча доза становить 2 інгаляції на добу – по 1 інгаляції вранці та ввечері або 2 інгаляції лише вранці чи лише ввечері. У разі потреби, у випадку прояву симптомів застосовувати 1 додаткову інгаляцію. Якщо через кілька хвилин симптоми не минають, слід зробити додаткову інгаляцію. У будь-якому окремому випадку не слід робити більше 6 інгаляцій.

Зазвичай на добу потрібно в цілому не більше 8 інгаляцій; однак протягом обмеженого періоду загальна добова доза може становити до 12 інгаляцій. Пацієнтам, які застосовують більше 8 інгаляцій на добу, настійно рекомендується звернутися до лікаря. Їм потрібно пройти повторне обстеження та переглянути

підтримуючу терапію.

Діти віком до 12 років: дітям не рекомендується застосовувати Симбікорт для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

### Загальна інформація

#### *Особливі групи пацієнтів*

Особливих вимог до дозування препарату для пацієнтів літнього віку немає. Дані щодо застосування Симбікорта пацієнтам з порушеннями функції нирок або печінки відсутні. Оскільки будесонід та формотерол виводяться переважно з участю печінкового метаболізму, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки можна очікувати зростання впливу препарату.

### ***Інструкція для правильного застосування Симбікорт Турбухалер***

#### *Підготовка нового інгалятора Симбікорт Турбухалер до застосування*

Перед першим застосуванням нового інгалятора Симбікорт Турбухалер його потрібно підготувати до роботи, як вказано нижче:

1. Відгвинтити і зняти ковпачок. Може почутися торохтіння.
2. Тримати інгалятор Симбікорт Турбухалер вертикально червоним дозатором донизу.
3. Повернути червоний дозатор до упору в один бік, потім також до упору в інший (не має значення, в який бік повертати спочатку). Має пролунати клацання.
4. Ще раз прокрутити червоний дозатор в обох напрямках.
5. Наразі інгалятор Симбікорт Турбухалер готовий до використання.

#### *Як робити інгаляцію*

Для прийому дози необхідно дотримуватися нижченаведених інструкцій.

1. Відгвинтити і зняти ковпачок. Може почутися торохтіння.
2. Тримати інгалятор Симбікорт Турбухалер вертикально червоним дозатором донизу (рис.1).
3. Під час заправки дози в інгалятор не слід тримати його за насадку. Щоб заправити дозу у інгалятор, потрібно прокрутити дозатор до упору в один бік (будь-який), а потім в інший. Має пролунати клацання. Інгалятор Симбікорт Турбухалер заправлений і готовий до використання. Заправляти інгалятор слід

лише перед інгаляцією (рис.2).

4. Не підносячи інгалятор до рота, спокійно видихнути (наскільки зручно). Не видихати крізь насадку інгалятора.

5. Обережно помістити насадку між зубами, стиснути губи і якомога глибше і сильніше вдихнути ротом. Не слід жувати або стискати зубами насадку (рис. 3).

6. Вийняти інгалятор із рота. Спокійно видихнути.

Кількість лікарського засобу, що вдихається, дуже мала. Це означає, що після інгаляції смак препарату може не відчуватися. За умови дотримання інструкцій можете бути впевнені у тому, що прийняли дозу, і препарат потрапив до ваших легень.

7. Якщо необхідно зробити ще одну інгаляцію, повторити кроки 2-6.

8. Щільно закрити ковпачок після використання інгалятора.

9. Після щоденних ранкових та/або вечірніх інгаляцій слід прополоскати рота водою, не ковтаючи її.

Не слід намагатися зняти або відкрутити насадку. Вона закріплена на інгаляторі Симбікорт Турбухалер і її не слід знімати. Не використовувати інгалятор, якщо він пошкоджений або його насадка від'єдналася.

Як і при використанні інших інгаляторів, доглядаючи особи мають стежити, щоб діти, яким призначений Симбікорт Турбухалер, робили інгаляції згідно з вищенаведеними інструкціями.

### Очищення інгалятора Симбікорт Турбухалер

Зовнішню поверхню насадки потрібно один раз на тиждень протирати сухою тканиною. Не слід використовувати воду або інші рідини.

### Коли потрібно застосувати новий інгалятор

- Індикатор доз показує, скільки доз (інгаляцій) залишилося в інгаляторі Симбікорт Турбухалер. Відлік доз заповненого інгалятора починається із 60 (рис 5).
- Індикатор показує інтервал у 10 доз. Тому він не показує кожен дозу.

Поява червоного кольору у віконці індикатора означає, що в інгаляторі залишилося приблизно 20 доз. Коли в інгаляторі залишається 10 доз, вікно індикатора доз стає повністю червоним. Коли позначка «0» на червоному вікні досягне центру віконця індикатора, потрібно замінити інгалятор на новий.



## Примітка

Дозатор буде обертатися і клацати, навіть коли інгалятор Симбікорт Турбухалер спорожніє.

Звук, який можна почути при струшуванні інгалятора Симбікорт Турбухалер, спричиняє поглинач вологи, а не лікарський засіб. Тому цей звук не допоможе визначити, скільки лікарського засобу залишилося в інгаляторі Симбікорт Турбухалер.

Якщо в інгалятор Симбікорт Турбухалер помилково заправити більше однієї дози, при інгаляції до легень все одно потрапить лише одна доза. Проте індикатор доз зареєструє загальну кількість відміряних доз.

### У випадку перевищення дози

Препарат необхідно приймати згідно з інструкцією або рекомендаціями лікаря. Не слід перевищувати призначену дозу, не порадившись із лікарем.

Найбільш поширеними симптомами, що можуть виникнути у випадку перевищення дози Симбікорт Турбухалер, є тремтіння, головний біль або прискорене серцебиття.

### У випадку пропущеної інгаляції

Якщо інгаляція була пропущена, потрібно зробити її одразу, як було згадано про це. Проте якщо до наступної інгаляції залишилось небагато часу, пропущену дозу приймати не потрібно.

Не слід приймати подвійну дозу для компенсації пропущеної.

Із подальшими запитаннями щодо застосування цього лікарського засобу потрібно звернутися до лікаря або фармацевта.

Лікарський засіб у вигляді порошку потрапляє в організм з повітрям, що вдихається. Тобто коли пацієнт робить вдих через насадку інгалятора, речовина потрапляє до дихальних шляхів разом з повітрям, яке він вдихає.

## Примітка

*Важливо проінструктувати пацієнта:*

- дотримуватись інструкції для медичного застосування;
- вдихати сильно та глибоко через насадку так, щоб забезпечити надходження оптимальної дози до легень;
- ніколи не видихати через насадку;
- після застосування закривати Симбікорт Турбухалер ковпачком;

- після вдихання підтримуючої дози полоскати рот водою, щоб звести до мінімуму ризик кандидозу ротової порожнини;
- випадку кандидозу ротової порожнини слід полоскати водою рот також після застосування препарату у разі потреби.

## **Діти**

Симбікорт не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років. Застосовувати дітям віком від 6 років за показаннями, відповідно до доз зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

## **Передозування**

Передозування формотеролу, вірогідно, призведе до ефектів, типових для  $\beta_2$ -адренергічних агоністів: тремору, головного болю, відчуття серцебиття. У поодиноких випадках повідомлялося про тахікардію, гіперглікемію, гіпокаліємію, подовження інтервалу QTc, аритмію, нудоту та блювання. Може бути показана підтримуюча та симптоматична терапія. Застосування 90 мкг протягом 3 годин пацієнтами з гострою бронхіальною обструкцією було безпечним.

При гострому передозуванні будесоніду, навіть у надмірних дозах, клінічних проблем не очікується. При тривалому застосуванні надмірних доз препарату можливі прояви системного впливу глюкокортикостероїдів, такі як гіперкортицизм та пригнічення функції надниркових залоз.

Якщо застосування Симбікорта необхідно відкласти через передозування формотеролу, що входить до його складу, слід обміркувати використання відповідного інгаляційного кортикостероїду.

## **Побічні реакції**

Оскільки Симбікорт містить будесонід і формотерол, можливе виникнення однакових небажаних явищ, що спостерігаються при застосуванні кожної зі сполук окремо. Як відзначалося, супутнє застосування двох сполук не підвищувало частоту небажаних явищ. Найпоширенішими небажаними реакціями, пов'язаними із застосування препарату, є фармакологічно передбачувані побічні ефекти агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів, такі як тремор та відчуття серцебиття. Вони зазвичай слабкі та минають через кілька днів лікування.

Про випадки пневмонії повідомлялося у пацієнтів з ХОЗЛ після застосування інгаляційних кортикостероїдів. У ході проведення контрольованого дослідження був виявлений підвищений ризик розвитку пневмонії у пацієнтів з вперше

діагностованим ХОЗЛ, які розпочали лікування інгаляційними кортикостероїдами. Тим не менш, при зваженій оцінці результатів даних, що були отримані у ході проведення 8 об'єднаних клінічних досліджень за участю 4643 пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували будесонід, і 3643 пацієнтів, рандомізованих для лікування неінгаляційними кортикостероїдами, підвищеного ризику розвитку пневмонії у разі застосування будесоніду виявлено не було. Результати перших 7 з цих 8 досліджень були опубліковані у вигляді метааналізу.

Представлені нижче небажані явища, спричинені застосуванням будесоніду або формотеролу, наведені за класами систем органів та за частотою їх прояву. За частотою прояву небажані явища поділяють: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) і дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

Таблиця 1

Клас системи органів (КСО)	Частота	Небажана реакція на застосування препарату
Інфекційні та паразитарні захворювання	Часто	Кандидоз ротової порожнини та горла
З боку імунної системи	Рідко	Реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типу, наприклад, екзантема, кропив'янка, свербіж, дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції

З боку ендокринної системи	Дуже рідко	Синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту, зниження мінеральної щільності кісток
З боку обміну речовин та харчування	Рідко	Гіпокаліємія
	Дуже рідко	Гіперглікемія
З боку психіки	Нечасто	Агресія, психомоторна гіперактивність, тривожність, порушення сну
	Дуже рідко	Депресія, порушення поведінки (переважно у дітей)
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, тремор
	Нечасто	Запаморочення
	Дуже рідко	Порушення смаку
З боку органів зору	Дуже рідко	Катаракта і глаукома
З боку серця	Часто	Посилене серцебиття
	Нечасто	Тахікардія

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

Рідко	Серцеві аритмії, наприклад, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія, екстрасистолія	
Дуже рідко	Стенокардія, подовження інтервалу QTc	
Судинні розлади	Дуже рідко	Зміни артеріального тиску
Незначне подразнення у горлі, кашель, охриплість	Часто	
	Рідко	Бронхоспазм
З боку травної системи	Нечасто	Нудота
З боку шкіри та її похідних	Нечасто	Синці
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Нечасто	Судоми м'язів

Кандидозна інфекція ротоглотки є результатом осадження препарату в ротовій порожнині. Рекомендується проінструктувати пацієнта щодо необхідності полоскати рот водою після кожного вдихання підтримуючої дози, щоб мінімізувати ризик кандидозу ротової порожнини. Орофарингеальна кандидозна інфекція зазвичай відповідає на місцеве протигрибкове лікування без необхідності припинення застосування інгаляційного кортикостероїду. У випадку

розвитку кандидозу слід полоскати водою рота також після застосування препарату у разі потреби.

Як і при будь-якій іншій інгаляційній терапії, дуже рідко (менше 1 випадку на 10000 пацієнтів) можливе виникнення парадоксального бронхоспазму з негайним посиленням хрипів та появою задишки після прийому дози препарату. Парадоксальний бронхоспазм, лікування якого слід розпочати одразу ж, реагує на застосування швидкодіючого інгаляційного бронходилататора. У такому випадку слід негайно припинити застосування Симбікорту, оцінити стан пацієнта та у разі потреби – розпочати альтернативну терапію (див. розділ «Особливості застосування»).

Системні ефекти можуть виникати при інгаляційному застосуванні кортикостероїдів, особливо у високих дозах та протягом тривалого періоду лікування. Імовірність виникнення таких ефектів менша при застосуванні інгаляційних форм кортикостероїдів порівняно з пероральними. До можливих системних ефектів належать синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функцій надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, катаракта та глаукома. Можуть також спостерігатися підвищена сприйнятливість до інфекцій та порушення здатності адаптуватися до стресу.

Ефекти, імовірно, залежать від дози, часу експозиції, впливу супутньо застосовуваного і попередньо застосовуваного стероїду та індивідуальної чутливості.

Лікування агоністами  $\beta_2$ -адренорецепторів може призвести до збільшення в крові рівнів інсуліну, вільних жирних кислот, гліцерину і кетонових тіл.

Застосування системних та інгаляційних кортикостероїдів може призводити до пневмонії чи інфекції нижніх дихальних шляхів у пацієнтів з ХОЗЛ та імуносупресії.

### *Педіатричні популяції*

Рекомендовано регулярно контролювати ріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Повідомлення про підозрювані небажані реакції*

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків застосування лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я

просять повідомляти про будь-які підозрілі небажані реакції [заповнюється на національному рівні].

### **Термін придатності**

2 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 оС. Зберігати упаковку щільно закритою для захисту від проникнення вологи.

### **Упаковка**

По 60 доз порошку для інгаляцій у пластиковому інгаляторі з контролем першого відкриття (захисна плівка з зазначенням місця відкриття); по 1 інгалятору в картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АстраЗенека АБ, Швеція.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Форскаргатан 18, Содертал'є, 15185, Швеція.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).