

## **Состав**

*действующие вещества:* 1 ингаляция (1 доза) содержит 160 мкг будесонида микронизированного; 4,5 мкг формотерола фумарата дигидрата;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат.

## **Лекарственная форма**

Порошок для ингаляций, дозированный.

*Основные физико-химические свойства:*

*ингалятор:* дозатор красного цвета, вращается. На дозаторе вращающемся вытеснен код Брайля. Крышка белого цвета. Внутри крышки находятся пять ребер.

В окне индикатора дозы видно цифру 60. Насадка имеет четыре стержни и может вращаться.

*Содержание:* содержание от белого до почти белого цвета, преимущественно в форме округлых гранул.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, за исключением антихолинэргических средств. Формотерол и будесонид. Код АТХ R03A K07.

## **Фармакодинамика**

*Механизмы действия и фармакодинамические эффекты*

В состав Симбикорта входят формотерол и будесонид, которые имеют разный механизм действия и проявляют аддитивный эффект в отношении снижения частоты обострений бронхиальной астмы. Специфические свойства будесонида и

формотерола позволяют применять комбинацию для поддерживающей терапии и облегчения симптомов или для поддерживающей терапии бронхиальной астмы.

### *Будесонид*

Будесонид - это ГКС, что при ингаляции проявляет дозозависимое противовоспалительное действие в дыхательных путях, приводя к уменьшению симптомов и снижению частоты обострений бронхиальной астмы.

Ингаляционный будесонид вызывает менее тяжелые побочные эффекты, чем системные кортикостероиды. Точный механизм, отвечающий за противовоспалительный эффект ГКС, неизвестный.

### *Формотерол*

Формотерол - это селективный  $\beta_2$ -адренергический агонист, при ингаляционном применении приводит к быстрой и длительной релаксации гладких мышц бронхов у пациентов с обратной обструкцией дыхательных путей.

Бронхорасширяющего эффект является дозозависимым, препарат начинает действовать в течение 1-3 минут. Продолжительность действия составляет не менее 12:00 после однократной дозы.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Бронхиальная астма*

#### *Клиническая эффективность поддерживающей терапии будесонидом / формотеролом*

Клинические исследования у взрослых пациентов показали, что добавление формотерола к будесонида облегчало симптомы бронхиальной астмы и улучшало функцию легких и снижало частоту обострений. В двух исследованиях продолжительностью 12 недель эффект, который оказывали будесонид / формотерол на функцию легких, был таким же, что и эффект, который оказывали будесонид и формотерол в произвольной комбинации, и превысил эффект будесонида при применении будесонида в виде монотерапии. Все группы

лечения использовали агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия по мере необходимости. Со временем не наблюдалось никаких признаков ослабления антиастматического эффекта.

Были проведены два 12-недельные исследования с участием педиатрических популяций, в которых 265 детей 6-11 лет получали лечение поддерживающими дозами будесонида / формотерола (2 ингаляции по 80 мкг / 4,5 мкг / ингаляцию два раза в сутки), и агонистом  $\beta_2$  адренорецепторов короткого действия по мере необходимости. В обоих исследованиях наблюдалось улучшение функции легких и лечения переносилось должным образом по сравнению с применением соответствующей дозы будесонида при применении будесонида в виде монотерапии.

#### *Клиническая эффективность поддерживающей терапии и применение будесонида / формотерола для облегчения симптомов*

В целом 12076 пациентов с бронхиальной астмой были включены в 5 двойных слепых исследований эффективности и безопасности применения препарата (4447 пациентов были рандомизированы в группу поддерживающей терапии и применение будесонида / формотерола для облегчения симптомов), которые продолжались в течение 6 или 12 месяцев. Для участия в исследовании требовалось, чтобы у пациентов были налицо симптомы бронхиальной астмы, несмотря на использование ингаляционных ГКС.

Применение будесонида / формотерола для поддерживающей терапии и для облегчения симптомов обеспечивало статистически значимое и клинически значимое снижение частоты случаев обострений бронхиальной астмы тяжелой степени по всем группам по сравнению со всеми другими терапии.

В исследованиях с пациентами, которые обратились за медицинской помощью из-за наличия острых симптомов бронхиальной астмы, применение будесонида / формотерола обеспечивало быстрое и эффективное облегчение симптомов бронхоспазма подобно применения сальбутамола и формотерола.

Сравнимая эффективность и безопасность лекарственного средства при применении подросткам и взрослым была продемонстрирована в 6 событийных слепых исследованиях, в которые входили 5 вышеупомянутых исследований и одно дополнительное исследование с применением более высокой поддерживающей дозы - две ингаляции по 160 / 4,5 мкг два раза в сутки. Оценки опирались на данные целом 14385 пациентов с астмой, из которых 1847 были подростками. Количество пациентов подросткового возраста, получавших более 8 ингаляций препарата хотя бы в один из дней в рамках применения будесонида / формотерола для поддерживающей терапии и облегчения симптомов, была ограниченной, и такое применение было редким.

## *ХОБЛ*

В двух 12-месячных исследованиях оценивали влияние препарата на функцию легких и частоту обострений (которые определяли по количеству курсов пероральных стероидов и / или курса антибиотиков и / или госпитализации) у пациентов с умеренным или тяжелым ХОЗЛ. Критерием включения в обоих исследованиях было значение ОФВ1 к применению бронходилататора <50% прогнозируемой нормы. Медиана ОФВ1 после применения бронходилататоров на момент включения в исследование составила 42% от прогнозируемой нормы.

Среднее количество обострений в год (как определено выше) значительно уменьшилась в группе применения будесонида / формотерола по сравнению с монотерапией формотеролом или плацебо (средняя частота 1,4 по сравнению с 1,8-1,9 в группе применения плацебо / формотерола). Среднее количество дней применения пероральных кортикостероидов / пациента в течение 12 месяцев была несколько снижена в группе применения будесонида / формотерола (7-8 дней / пациента / год по сравнению с 11-12 и 9-12 днями в группах применения плацебо и формотерола, соответственно). Об изменениях в параметрах легочной функции таких как, например, ОФВ1, лечение будесонидом / формотеролом не превышало лечения одним только формотеролом.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Комбинация фиксированных доз будесонида и формотерола и соответствующие монопрепараты оказались биоэквивалентными учитывая системные экспозиции будесонида и формотерола соответственно. Несмотря на это, после применения

комбинации фиксированных доз наблюдался небольшой рост подавления кортизола по сравнению с применением препаратов в отдельности. Разница была признана незначимой с точки зрения клинической безопасности.

Признаков фармакокинетического взаимодействия будесонида с формотеролом не было.

Фармакокинетические показатели соответствующих веществ были подобными после применения будесонида и формотерола в виде монопрепаратов или в составе комбинации фиксированных доз. После применения фиксированной комбинации AUC будесонида была незначительно выше, скорость всасывания и максимальная плазменная концентрация были немного больше, чем при применении отдельно. Максимальная плазменная концентрация формотерола после применения фиксированной комбинации была подобна применению монопрепарата.

Ингаляционный будесонид быстро всасывается плазменная концентрация достигает максимума в течение 30 минут после ингаляции. В средняя легочная депозиция будесонида после ингаляции через порошковый ингалятор колебалась от 32% до 44% доставленной дозы. Системная биодоступность составляет примерно 49% доставленной дозы. В возрасте 6-16 лет легочная депозиция колеблется в том же интервале, что и у взрослых при тех же дозах. Соответствующие концентрации в плазме крови не определялись.

Ингаляционный формотерол быстро всасывается плазменная концентрация достигает максимума в течение 10 минут после ингаляции. В исследованиях средняя легочная депозиция формотерола после ингаляции через порошковый ингалятор колебалась от 28% до 49% доставленной дозы. Системная биодоступность составляет примерно 61% доставленной дозы.

#### *Распределение и метаболизм*

С белками плазмы крови связывается около 50% формотерола и 90% будесонида. Объем распределения формотерола составляет примерно 4 л / кг, будесонида - 3 л / кг. Формотерол инактивируется путем реакций конъюгации (образуются

активные О-деметилированные и деформированные метаболиты, но они имеются в основном в виде инактивированных конъюгатов). Будесонид подвергается значительной (примерно до 90%) биотрансформации при первом прохождении через печень с образованием метаболитов с низкой глюкокортикоидной активностью. Глюкокортикоидная активность основных метаболитов, 6-β-гидрокси-будесонида и 16-α-гидрокси-преднизолон, не превышает 1% аналогичной активности будесонида. Признаков какой метаболического взаимодействия или реакций замещения между формотеролом и будесонидом нет.

### *Выведение*

Большинство дозы формотерола испытывает печеночного метаболизма и в дальнейшем выводится почками. После ингаляции 8-13% введенной дозы формотерола выводится в неизменном виде с мочой. Формотерол имеет высокий системный клиренс (примерно 1,4 л / мин), его терминальный период полувыведения составляет в среднем 17 часов.

Будесонид метаболизируется с помощью фермента CYP3A4. Метаболиты будесонида выводятся с мочой в неизменном или в конъюгированной форме. В моче определяется лишь незначительное количество неизмененного будесонида. Будесонид имеет высокий системный клиренс (примерно 1,2 л / мин), период его полувыведения из плазмы после введения составляет примерно 4 часа.

Фармакокинетика будесонида или формотерола у пациентов с почечной недостаточностью неизвестна. У пациентов с заболеваниями печени экспозиция будесонида и формотерола в крови может быть повышена.

### *Линейность / нелинейность*

Системная экспозиция для будесонида и формотерола находится в линейной корреляции с примененной дозой.

### **Показания**

Симбикорт Турбухалер 160 мкг / 4,5 мкг назначают детям и подросткам в возрасте от 12 лет и старше для регулярного лечения бронхиальной астмы в

случае целесообразного применения комбинированной терапии (ингаляционного ГКС и агониста  $\beta$ 2-адренорецепторов длительного действия):

- пациентам, состояние которых недостаточно контролируется с помощью ингаляционных кортикостероидов и быстродействующих агонистов  $\beta$ 2-адренорецепторов, применяемых в случае необходимости;
- пациентам, состояние которых должным образом контролируется ингаляционными ГКС и агонистами  $\beta$ 2-адренорецепторов длительного действия.

### *Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ)*

Симбикорт Турбухалер назначают для симптоматического лечения взрослым пациентам в возрасте от 18 лет и старше с ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) <70% прогнозируемой нормы (после применения бронходилататора) и наличием в анамнезе обострений, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или лактозе (содержащей небольшое количество белков молока).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

#### *Фармакокинетические взаимодействия*

Плазменные уровни будесонида могут заметно расти при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и ингибиторами протеазы ВИЧ), поэтому одновременного применения этих препаратов следует избегать. Если это невозможно, интервал времени между применением ингибитора и будесонида должно быть как можно длиннее (раздел «Особенности применения»). Пациентам, принимающим мощные ингибиторы CYP3A4, не рекомендуется применять Симбикорт одновременно для поддерживающей терапии и облегчения симптомов.

Мощный ингибитор CYP3A4 кетоконазол, который применяли в дозе 200 мг 1 раз в сутки, повышал концентрацию перорального будесонида в плазме крови (3 мг однократно) в среднем в 6 раз при их одновременном применении. При

применении кетоназола через 12 часов после будесонида концентрация будесонида повышалась в среднем в 3 раза, что указывает на то, что разделено применение препаратов с определенным промежутком времени может уменьшить рост концентрации будесонида в плазме крови. Ограниченные данные по этой взаимодействия при применении высоких доз ингаляционного будесонида показывают, что в случае одновременного применения итраконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и ингаляционного будесонида (1000 мкг однократно) плазменные уровни будесонида могут заметно повышаться (в среднем в четыре раза) .

### *Фармакодинамические взаимодействия*

$\beta$ -адреноблокаторы могут ослаблять или подавлять действие формотерола. Поэтому Симбикорт не следует применять вместе с  $\beta$ -адреноблокаторами (в том числе каплями для глаз), если для этого нет веских причин.

При одновременном применении хинидина, дизопирамида, прокаинамида, фенотиазин, антигистаминных (терфенадина), а также трициклических антидепрессантов может удлиняться QTc интервал и возрастет риск желудочковой аритмии.

Кроме того, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкоголь могут нарушать сердечную переносимость  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

Одновременное применение ингибиторов MAO, в том числе препаратов с подобными свойствами, таких как фуразолидон и прокарбазин, может провоцировать реакции гиперчувствительности.

Пациентам, получающим анестезию с помощью галогенизированных гидрокарбонатов, грозит повышенный риск развития аритмий.

Одновременное применение других  $\beta$ -адренергических или антихолинергических препаратов может иметь потенциально аддитивный бронхолитический эффект.



Гипокалиемия может увеличивать предрасположенность к аритмии у пациентов, применяющих гликозиды наперстянки.

Гипокалиемия может возникать вследствие терапии бета2-адренорецепторов и потенцироваться при одновременном применении производных ксантина, ГКС и диуретиков (для дополнительной информации о гипокалиемии см. Раздел «Особенности применения»)

Взаимодействия будесонида и формотерола с любыми другими препаратами, которые применяются для лечения бронхиальной астмы, не наблюдалось.

#### *Педиатрические популяции*

Исследования лекарственного взаимодействия проводили только с участием взрослых.

#### *Ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты*

Симбикорт следует с осторожностью применять пациентам, принимающим ингибиторы МАО или трициклические антидепрессанты, или в течение 2 недель с момента прекращения лечения такими средствами, поскольку действие формотерола (компонента Симбикорта) на сосудистую систему может усиливаться под влиянием этих средств.

#### *Диуретики*

Изменения на ЭКГ и / или гипокалиемия, вызванные применением диуретиков, которые не принадлежат к группе калийсберегающих (таких как петлевые или тиазидные диуретики), могут внезапно усиливаться под влиянием бета-агонистов, особенно при превышении рекомендуемой дозы бета-агонистов. Хотя клиническое значение этих эффектов остается до конца не выясненным, рекомендуется осторожность при одновременном применении Симбикорта и диуретиков, которые не принадлежат к группе калийсберегающих.

## Особенности применения

При необходимости прекратить лечение рекомендуется постепенно уменьшать дозу, а не резко отменять терапию.

Если, по мнению пациента, лечение неэффективно, или в случае превышения максимальной суточной дозы Симбикорта пациенту следует настойчиво рекомендовать обратиться к врачу (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля над бронхиальной астмой или ХОБЛ является потенциально угрожающим для жизни, поэтому пациенту следует обязательно пройти медицинское обследование. В таких случаях нужно рассмотреть необходимость усиления терапии кортикостероидами, например, назначить курс пероральных кортикостероидов или дополнительное применение антибиотиков в случае инфекции.

Следует посоветовать пациенту всегда иметь при себе ингалятор как спасительное средство: или Симбикорт (для пациентов с бронхиальной астмой, применяющих Симбикорт в качестве поддерживающей терапии и облегчения симптомов), или отдельный быстродействующий бронходилататор (для всех пациентов, принимающих Симбикорт в качестве лишь поддерживающей терапии).

Пациентам следует напомнить о необходимости продолжать поддерживающее применение Симбикорта в соответствии с назначением, даже при отсутствии у них симптомов. Профилактическое применение Симбикорта, например, перед физическими нагрузками, не исследовался. Ингаляции Симбикорта для облегчения симптомов следует применять только в случае проявления симптомов бронхиальной астмы, они не предназначены для регулярного профилактического применения, например, перед физической нагрузкой. С этой целью следует рассмотреть вопрос об использовании отдельного быстродействующего бронходилататора.

После достижения контроля над симптомами бронхиальной астмы можно рассмотреть вопрос о постепенном уменьшении дозы Симбикорта. При этом важно, чтобы пациент проходил регулярный осмотр. Следует применять минимальную эффективную дозу Симбикорта (см. Раздел «Способ применения и

дозы»).

Терапию Симбикортом не следует начинать в период обострения бронхиальной астмы, острого проявления или значительного ухудшения ее течения.

В период применения Симбикорта могут возникать серьезные нежелательные явления, связанные с бронхиальной астмой или обострения. Пациентам следует продолжать лечение и обратиться к врачу, если симптомы бронхиальной астмы не проходят или усиливаются после начала терапии Симбикортом.

Нет данных клинических исследований по применению препарата Симбикорт Турбухалер пациентам с ХОБЛ со значением ОФВ1 к применению бронходилататоров > 50% прогнозируемой нормы и с ОФВ1 после применения бронходилататоров < 70% прогнозируемой нормы.

Как и при любой другой ингаляционной терапии, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с немедленным усилением хрипов и появлением одышки после приема препарата. Если у пациента развивается парадоксальный бронхоспазм, следует немедленно прекратить применение Симбикорта, оценить состояние пациента и в случае необходимости - начать альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм, лечение которого следует начать сразу же реагирует на применение быстродействующего ингаляционного бронходилататора (см. Раздел «Побочные реакции»).

Системные эффекты могут возникать при ингаляционном применении всех кортикостероидов, особенно в высоких дозах и в течение длительного периода лечения. Вероятность возникновения таких эффектов намного меньше при применении ингаляционных форм кортикостероидов по сравнению с оральными. Возможны системные эффекты включают синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому, и реже - психологические нарушения или изменение поведения, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессию или агрессию (особенно у детей) (см. раздел «Побочные реакции»).

Возможны эффекты минеральную плотность костей должны быть учтены, особенно у пациентов, применяющих высокие дозы в течение длительного периода времени, является дополнительным фактором риска остеопороза. В длительных исследованиях ингаляционного будесонида при средней суточной дозе 400 мкг (отмерено доза) у детей или 800 мкг (отмерено доза) у взрослых не было замечено значительного влияния на минеральную плотность костей. Информация о влиянии Симбикорта в высоких дозах отсутствует.

Если есть основания полагать, что на фоне предыдущей системной терапии стероидами была нарушена функция надпочечников, следует принять меры предосторожности при переводе пациентов на лечение Симбикортом.

Преимущества ингаляционной терапии будесонидом, как правило, сводят к минимуму необходимость приема пероральных стероидов, но пациентам, которые предварительно применяли пероральные стероиды, в течение значительного времени может все еще угрожать нарушения функций надпочечников.

Восстановление состояния пациентов после прекращения приема пероральных стероидов может занять значительное количество времени и, следовательно, пациенты, которые предварительно применяли пероральные стероиды и были переведены на лечение ингаляционным будесонидом за нарушения функций надпочечников могут оставаться в группе риска в течение значительного периода времени. При таких обстоятельствах функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы следует контролировать регулярно.

Длительное лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов, особенно в случае применения более высоких доз, чем были рекомендованы, может привести также к клинически значимого угнетения функции надпочечников. Поэтому необходимо предусмотреть дополнительное системное применение кортикостероидов в периоды стресса (например, при тяжелых инфекционных заболеваний) или запланированного хирургического вмешательства. Быстрое снижение дозы стероидов может привести к развитию острой надпочечниковой кризиса. Симптомы и признаки, которые могут

наблюдаться при острой надпочечниковой кризиса, могут быть несколько расплывчатыми, но могут включать в себя анорексию, боль в животе, потерю массы тела, повышенную утомляемость, головную боль, тошноту, рвоту, снижение уровня сознания, судороги, артериальную гипотонию и гипогликемию.

Лечение дополнительными системными стероидами или ингаляционным будесонидом резко прекращать не рекомендуется.

При переходе с терапии пероральными стероидами на применение Симбикорта, как правило, будет наблюдаться более низкий системное воздействие стероидов и это может привести к возникновению аллергических симптомов или симптомов артрита, таких как ринит, экзема и боль в мышцах и суставах. В случае развития этих состояний необходимо начать специфическое лечение. Как правило, недостаточность действия ГКС следует заподозрить, если в редких случаях возникают такие симптомы, как повышенная утомляемость, головная боль, тошнота и рвота. В этих случаях иногда необходимо временное увеличение дозы пероральных ГКС.

Чтобы уменьшить риск развития орофарингеального кандидоза (см. Раздел «Побочные реакции»), пациента необходимо проинструктировать полоскать рот водой после применения каждой поддерживающей дозы. В случае развития орофарингеального кандидоза следует полоскать водой рта также после применения препарата в случае необходимости.

Следует избегать совместного применения итраконазола, ритонавира или других мощных ингибиторов СYP3A4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если это невозможно, интервал времени между применением взаимодействующих препаратов должно быть как можно длиннее. Пациентам, принимающим мощные ингибиторы СYP3A4, не рекомендуется применять Симбикорт одновременно для поддерживающей терапии и облегчения симптомов.

С осторожностью следует применять Симбикорт пациентам с тиреотоксикозом, феохромоцитомой, сахарным диабетом, неконтролируемой гипокалиемией,

гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, тяжелой артериальной гипертензией, аневризмой или другими тяжелыми сердечными болезнями, такими как ишемическая болезнь сердца, тахиаритмия или тяжелая сердечная недостаточность.

С осторожностью следует применять препарат пациентам с удлинением интервала QTc. Формотерол сам по себе может вызвать удлинение интервала QTc.

Следует пересмотреть потребность в применении ингаляционных кортикостероидов и их дозу пациентам с туберкулезом легких в активной или скрытой форме, грибковыми или вирусными инфекциями дыхательных путей.

При применении агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов в высоких дозах возможно развитие потенциально серьезной гипокалиемии. При совместном лечении агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов и препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию или усиливать гипокалиемический эффект (например, производные ксантина, стероиды и диуретики), возможно усиление гипокалиемического эффекта агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов. Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой при применении различных бронходилататоров немедленного действия, при острой тяжелой бронхиальной астме, поскольку риск развития гипокалиемии усиливается на фоне гипоксии и других состояний, увеличивают вероятность развития такого осложнения как гипокалиемия. В таких случаях рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Как и при применении других агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов у больных сахарным диабетом следует дополнительно контролировать уровень глюкозы в крови.

Симбикорт Турбухалер содержит лактоза (<1 мг / ингаляцию). Обычно такое количество не вызывает проблем у пациентов, которые не переносят лактозу. Эта вспомогательное вещество содержит небольшое количество молочных

белков, которые могут вызвать аллергические реакции.

### *Пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей*

Врачам не следует терять настороженности относительно возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, учитывая частое наложение клинических признаков пневмонии и обострения основного заболевания. Инфекции нижних дыхательных путей, в том числе пневмония наблюдались после ингаляционного применения кортикостероидов.

### *Иммуносупрессия*

Пациенты, принимающие препараты, подавляющие иммунную систему, более чувствительны к инфекции, чем здоровые люди.

### *Пневмония у пациентов с ХОБЛ*

У пациентов с ХОБЛ, получавших ингаляционные кортикостероиды, наблюдалась повышенная частота пневмонии, включая случаи пневмонии, которые нуждались в госпитализации. Существуют некоторые данные по повышенного риска возникновения пневмонии при увеличении дозы стероидов, но это не было продемонстрировано достоверно во всех исследованиях.

Убедительных клинических доказательств наличия внутришколовых различий по величине риска развития пневмонии между препаратами ингаляционных кортикостероидов нет.

Врачам следует оставаться внимательными относительно возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки инфекций совпадают с симптомами обострения ХОБЛ.

Факторы риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ) и тяжело ХОБЛ.

## *Педиатрические популяции*

Рекомендуется регулярно контролировать рост детей, длительно применяют ингаляционные кортикостероиды. В случае замедления их роста следует пересмотреть терапию с целью снижения дозы ингаляционного ГКС до самой низкой дозы, при которой поддерживается эффективный контроль над бронхиальной астмой, если это возможно. Польза от применения кортикостероидов и возможный риск замедления роста следует тщательно сопоставить. Кроме того, возможно целесообразно направить пациента на обследование к детскому пульмонологу.

Основываясь на ограниченных данных длительных исследований по лечению ГКС, можно предположить, что большинство детей и подростков, получающих терапию ингаляционным будесонидом, в конечном итоге достигнут нормальных для взрослых показателей роста. Однако наблюдалось первоначальное небольшой, но временное отставание в росте (примерно на 1 см). Обычно такая задержка отмечается в первый год лечения.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Симбикорт не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Не существует клинических данных по применению Симбикорта или сопутствующей терапии формотеролом и будесонидом в период беременности. Данные, полученные в ходе проведения исследования влияния этой комбинации на эмбриофетальное развитие крыс, не обнаружили никаких признаков какого-либо дополнительного эффекта при применении комбинации.

Достаточных данных относительно применения формотерола у беременных женщин не существует. При проведении исследований репродуктивной функции у животных формотерол вызывал развитие нежелательных эффектов при применении очень высоких системных доз.



Данные, полученные при примерно 2000 беременностей, не выявили какого-либо повышения тератогенного риска, связанного с применением ингаляционного будесонида. Исследования на животных показали, что глюкокортикостероиды могут вызывать нарушения развития. Однако эти данные, вероятно, не рассматриваются значимыми для людей при применении препарата в рекомендуемых дозах.

В ходе проведения исследований на животных также было обнаружено, что применение глюкокортикоидов в период беременности в высоких дозах повышало риски задержки внутриутробного роста, развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых животных и приводило к постоянным изменениям в плотности рецепторов к глюкокортикоидов, метаболизме и профили нейромедиаторов в случае применения препаратов в диапазоне доз, которые были ниже тератогенные дозы.

В период беременности Симбикорт следует применять, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода / ребенка. Следует применять минимальную эффективную дозу будесонида, обеспечивает надлежащий контроль над бронхиальной астмой.

### *Кормление грудью*

Будесонид проникает в грудное молоко. Однако при приеме препарата в терапевтических дозах воздействия на младенца не ожидается. Неизвестно, формотерол проникает в грудное молоко.

У крыс небольшие количества формотерола были обнаружены в материнском молоке. Вопрос о применении Симбикорта кормления грудью, следует рассматривать лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

### *Фертильность*

Данных относительно потенциального влияния будесонида на фертильность нет. В ходе проведения исследований влияния формотерола на репродуктивную функцию животных было обнаружено несколько снижен уровень фертильности у самцов крыс при высокой системной экспозиции.

## **Способ применения и дозы**

### *Дозировка*

#### Бронхиальная астма

Симбикорт не назначают для начального лечения бронхиальной астмы. Дозы компонентов Симбикорта подбирают индивидуально и их необходимо корректировать в соответствии с тяжестью заболевания. Это нужно учитывать не только в начале применения комбинированных препаратов, но также и при коррекции поддерживающей дозы. Если пациенту требуется комбинация доз, отличающийся от имеющихся в комбинированном ингаляторе, следует назначить соответствующие дозы агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов и / или кортикостероидов в отдельных ингаляторах.

Дозу нужно титровать до минимальной дозы, что позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания. Пациентам необходимо регулярно проходить повторные обследования у врача, который назначил препарат, так, чтобы доза Симбикорта оставалась оптимальной. После достижения длительного контроля симптомов с помощью минимальной рекомендованной дозы следует попытаться контролировать симптомы только с помощью ингаляционного ГКС.

*Существуют два варианта применения Симбикорта.*

А. Применение Симбикорта для поддерживающей терапии: Симбикорт применяют для регулярной поддерживающей терапии в комбинации с отдельным быстро действующим бронходилататором, используемый как спасительное средство;

Б. Применение Симбикорта для поддерживающей терапии и облегчения симптомов: Симбикорт применяют для регулярной поддерживающей терапии, а

также в случае необходимости - для облегчения симптомов.

## **А. Применение Симбикорта для поддерживающей терапии**

Пациентам следует посоветовать всегда иметь при себе отдельный быстродействующий бронходилататор для применения в качестве спасительного средства.

*Рекомендуемые дозы:*

*Взрослые (от 18 лет):* 1-2 ингаляции дважды в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться до 4 ингаляций два раза в сутки.

*Подростки (12-17 лет):* 1-2 ингаляции дважды в сутки.

Обычно после достижения контроля над симптомами заболевания при применении препарата дважды в сутки дозу титруют до наименьшей эффективной дозы, вплоть до применения Симбикорта один раз в сутки, в случаях, когда, по мнению врача, пациент нуждается в поддерживающей терапии с бронходилататором длительного действия в комбинации с ингаляционным ГКС.

Чаще применения дополнительного быстродействующего бронходилататора указывает на ухудшение состояния пациента и необходимости пересмотра лечения бронхиальной астмы.

*Дети (от 6 лет):* для применения детям 6-11 лет имеется лекарственная форма с меньшей дозировкой (80 мкг / 4,5 мкг / доза).

*Дети до 6 лет:* поскольку доступны лишь ограниченные данные, Симбикорт не рекомендуется применять детям до 6 лет.

## **Б. Применение Симбикорта для поддерживающей терапии и облегчения симптомов**

Принимают суточную поддерживающую дозу Симбикорта, а вдобавок применяют Симбикорт в случае необходимости облегчения симптомов. Следует посоветовать пациентам всегда иметь Симбикорт при себе для немедленного применения как спасительное средство.

Применение Симбикорта для поддерживающей терапии и облегчения симптомов следует рассмотреть в частности у пациентов:

- с недостаточным контролем бронхиальной астмы, в которых часто возникает потребность в лекарственных средствах для облегчения симптомов с обострением бронхиальной астмы в прошлом, что требовало медицинского вмешательства.
- Пациенты, которые часто и в большом количестве применяют ингаляции Симбикорта по необходимости, нужно пристально наблюдать на случай развития дозозависимых нежелательных явлений.

*Рекомендуемые дозы:*

Взрослые и подростки (от 12 лет) рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2 ингаляции в сутки - по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции только утром или вечером. Для некоторых пациентов может понадобиться поддерживающая доза в 2 ингаляции дважды в сутки. В случае необходимости, в случае проявления симптомов применяют 1 дополнительную ингаляцию. Если через несколько минут симптомы не проходят, следует сделать дополнительную ингаляцию. В любом отдельном случае следует делать более 6 ингаляций.

Обычно в сутки требуется в общей сложности не более 8 ингаляций; однако в течение ограниченного периода общая суточная доза может составлять до 12 ингаляций. Пациентам, принимающим более 8 ингаляций в сутки, настоятельно рекомендуется обратиться к врачу. Им нужно пройти повторное обследование и пересмотреть поддерживающую терапию.

Дети до 12 лет детям не рекомендуется применять Симбикорт для поддерживающей терапии и облегчения симптомов.

*Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ)*

## *Рекомендуемые дозы:*

Взрослые: 2 ингаляции дважды в сутки.

## *Общая информация*

### Особые группы пациентов

Особых требований к дозировке препарата для пациентов пожилого возраста нет. Данные по применению Симбикорта пациентам с нарушениями функции почек или печени отсутствуют. Поскольку будесонид и формотерол выводятся преимущественно с участием печеночного метаболизма, у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать роста влияния препарата.

### Способ применения

Инструкция для правильного применения Симбикорт Турбухалер

Подготовка нового ингалятора Симбикорт Турбухалер к применению

Перед первым применением нового ингалятора Симбикорт Турбухалер его нужно подготовить к работе, как указано ниже:

1. Отвинтить и снять колпачок. Может послышаться грохот.
2. Держать ингалятор Симбикорт Турбухалер вертикально красным дозатором вниз.
3. Вернуть красный дозатор до упора в одну сторону, затем также до упора в другой (неважно, в какую сторону поворачивать сначала). Имеет прозвучать щелчок.

4. Еще раз прокрутить дозатор в обоих направлениях.

5. Сейчас ингалятор Симибикорт Турбухалер готов к использованию.

### *Как делать ингаляцию*

Для приема дозы необходимо соблюдать нижеследующих инструкций:

1. Отвинтить и снять колпачок. Может послышаться грохот.

2. Держать ингалятор Симбикорт Турбухалер вертикально красным дозатором вниз.

3. Во время заправки дозы в ингалятор не следует держать его за насадку. Чтобы заправить дозу в ингалятор, нужно прокрутить дозатор до упора в одну сторону (любой), а затем в другой. Имеет прозвучать щелчок. Ингалятор Симбикорт Турбухалер заправленный и готовый к использованию. Заправлять ингалятор следует только перед ингаляцией.

4. Не поднимая ингалятор в рот, спокойно выдохнуть (насколько удобно). НЕ выдыхать через насадку ингалятора.

5. Осторожно поместить насадку между зубами, сжать губы и как можно глубже и сильнее вдохнуть ртом. Не следует жевать или сжимать зубами насадку.

6. Вынуть ингалятор изо рта. Спокойно выдохнуть. Количество лекарственного средства, вдыхаемый, очень мала. Это означает, что после ингаляции вкус препарата может не ощущаться. При условии соблюдения инструкций можете быть уверены в том, что приняли дозу, и препарат попал в ваших легких.

7. Если необходимо сделать еще одну ингаляцию, повторить шаги 2-6.

8. Плотнo закрыть колпачок после использования ингалятора.

9. После ежедневных утренних и / или вечерних ингаляций следует прополоскать рот водой, не глотая ее. Не следует пытаться снять или открутить насадку. Она закреплена на ингаляторе Симбикорт Турбухалер и ее не следует снимать. Не использовать ингалятор, если он поврежден или его насадка отделилась. Как и при использовании других ингаляторов, ухаживающие лица должны следить, чтобы дети, которым назначен Симбикорт Турбухалер, делали ингаляции согласно вышеприведенным инструкциям.

#### *Очистка ингалятора Симбикорт Турбухалер*

Внешнюю поверхность насадки нужно один раз в неделю протирать сухой тканью. Не следует использовать воду или другие жидкости.

#### **Когда нужно применить новый ингалятор**

Индикатор доз показывает, сколько доз (ингаляций) осталось в ингаляторе Симбикорт Турбухалер. Отсчет доз заполненного ингалятора начинается с 60.

Индикатор показывает интервал в 10 доз. Поэтому он не показывает каждую дозу.

Появление красного цвета в окошке индикатора означает, что в ингаляторе осталось приблизительно 20 доз. Когда в ингаляторе остается 10 доз, окно индикатора доз становится полностью красным. Когда отметка «0» на красном окне достигнет центра окошка индикатора, нужно заменить ингалятор на новый.

#### *Примечание*

Дозатор будет вращаться и щелкать, даже когда ингалятор Симбикорт Турбухалер опустеет.

Звук, который можно услышать при встряхивании ингалятора Симбикорт Турбухалер, вызывает поглотитель влаги, а не лекарственное средство. Поэтому этот звук не поможет определить, сколько лекарственного средства осталось в ингаляторе Симбикорт Турбухалер.

Если в ингалятор Симбикорт Турбухалер ошибочно заправить больше одной дозы, при ингаляции в легкие все равно попадет только одна доза. Однако индикатор доз регистрирует общее количество отмеренных доз. В случае превышения дозы Препарат следует принимать в соответствии с инструкцией или рекомендациями врача.

Не следует превышать рекомендуемую дозу, не посоветовавшись с врачом. Наиболее распространенными симптомами, которые могут возникнуть в случае превышения дозы Симбикорт Турбухалер: дрожь, головная боль или учащенное сердцебиение. В случае пропущенной ингаляции, если ингаляция была пропущена, нужно сделать ее сразу, как было упомянуто об этом. Однако если к следующей ингаляции осталось немного времени, пропущенную дозу принимать не нужно. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной.

С дальнейшими вопросами по применению этого лекарственного средства нужно обратиться к врачу или фармацевту. Лекарственное средство в виде порошка попадает в организм с воздухом, вдыхается. То есть когда пациент делает вдох через насадку ингалятора, вещество попадает в дыхательные пути вместе с воздухом, он вдыхает.

*Примечание.* Важно проинструктировать пациента: соблюдать инструкции для медицинского применения; вдыхать сильно и глубоко через насадку так, чтобы обеспечить поступление оптимальной дозы в легкие; никогда не выдыхать через насадку; после применения закрывать Симбикорт Турбухалер колпачком; после вдыхания поддерживающей дозы полоскать рот водой, чтобы свести к минимуму риск кандидоза полости рта. В случае кандидоза полости рта следует полоскать водой рот также после применения препарата в случае необходимости.



## **Дети**

Симбикорт не рекомендуется применять детям до 6 лет. Для применения детям 6-11 лет имеется лекарственная форма с меньшей дозировкой (80 мкг / 4,5 мкг / доза).

## **Передозировка**

Передозировка формотерола, вероятно, приведет к эффектам, типичным для  $\beta_2$ -адренергических агонистов: тремора, головной боли, сердцебиение. В редких случаях сообщалось о тахикардию, гипергликемию, гипокалиемию, удлинение интервала QTc, аритмию, тошноту и рвоту. Может быть показана поддерживающая и симптоматическая терапия. Применение 90 мкг в течение 3:00 пациентами с острой бронхиальной обструкцией было безопасным.

При острой передозировке будесонида, даже в чрезмерных дозах, клинических проблем не ожидается. При длительном применении чрезмерных доз препарата возможны проявления системного влияния ГКС, такие как гиперкортицизм и подавление функции надпочечников.

Если применение Симбикорта необходимо отложить из-за передозировки формотерола, входящего в его состав, следует обдумать использование соответствующего ингаляционного ГКС.

## **Побочные реакции**

Поскольку Симбикорт содержит будесонид и формотерол, возможно возникновение одинаковых нежелательных явлений, наблюдаемых при применении каждой из соединений отдельно. Как отмечалось, одновременное применение двух соединений не повышали частоту нежелательных явлений. Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с применением препарата, являются фармакологически предполагаемые побочные эффекты агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов, такие как тремор и сердцебиение. Они обычно слабые и проходят через несколько дней лечения.

Представленные ниже нежелательные явления, вызванные применением будесонида или формотерола, приведены по классам систем органов и частоте их проявления. По частоте проявления нежелательные явления разделяют: очень

часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $\geq 1 / 10000$  до  $<1/1000$ ) и очень редко ( $<1/10000$ ).

Таблица 1

<i>Класс системы органов (КСО)</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательная реакция на применение препарата</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Кандидоз ротовой полости и горла Пневмония (у пациентов с ХОБЛ)
Со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности немедленного или замедленного типа, например, сыпь, крапивница, зуд, дерматит, ангионевротический отек и анафилактические реакции
Со стороны эндокринной системы	Очень редко	Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержка роста, снижение минеральной плотности костей

Со стороны обмена вещества и питания	Редко	Гипокалиемиа
	Очень редко	Гипергликемиа
Со стороны психики	Нечасто	Агрессия, психомоторная гиперактивность, тревожность, нарушения сна
	Очень редко	Депрессия, нарушение поведения (преимущественно у детей)
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, тремор
	Нечасто	головокружение
	Очень редко	нарушение вкуса
Со стороны органов зрения	Очень редко	Катаракта и глаукома
Со стороны сердца	Часто	усиленное сердцебиение
	Нечасто	тахикардия

Редко	Сердечные аритмии, например, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, экстрасистолия	
Очень редко	Стенокардия, удлинение интервала QTc	
Сосудистые нарушения	Очень редко	Изменения артериального давления
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Незначительное раздражение в горле, кашель, охриплость
	Редко	Бронхоспазм
Со стороны пищеварительной системы	Нечасто	Тошнота
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	Синяки

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	Нечасто	Судороги мышц
---	---------	---------------

Кандидозная инфекция ротоглотки является результатом осаждения препарата в ротовой полости. Рекомендуется проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после каждого вдыхания поддерживающей дозы, чтобы минимизировать риск кандидоза полости рта. Орофарингеальная кандидозная инфекция обычно отвечает на местное противогрибковое лечение без необходимости отмены ингаляционного ГКС. В случае развития орофарингеального кандидоза следует полоскать водой рта также после применения препарата в случае необходимости.

Как и при любой другой ингаляционной терапии, очень редко (менее 1 случая на 10000 пациентов) возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с немедленным усилением хрипов и появлением одышки после приема препарата. Парадоксальный бронхоспазм, лечение которого следует начать сразу же реагирует на применение быстродействующего ингаляционного бронходилататора. В таком случае следует немедленно прекратить применение Симбикорта, оценить состояние пациента и в случае необходимости - начать альтернативную терапию (см. Раздел «Особенности применения»).

Системные эффекты могут возникать при ингаляционном применении кортикостероидов, особенно в высоких дозах и в течение длительного периода лечения. Вероятность возникновения таких эффектов меньше при применении ингаляционных форм кортикостероидов по сравнению с оральными. К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение функций надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта и глаукома. Могут также наблюдаться повышенная восприимчивость к инфекциям и нарушение способности адаптироваться к стрессу. Эффекты, вероятно, зависят от дозы, времени экспозиции, влияния сопутствующей применяемого и предварительно применяемого стероида и индивидуальной чувствительности.

Лечение агонистами  $\beta$ 2-адренорецепторов может привести к увеличению в крови уровней инсулина, свободных жирных кислот, глицерина и кетоновых тел.

Применение системных и ингаляционных кортикостероидов может привести к пневмонии или инфекции нижних дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ и иммуносупрессии.

## *Педиатрические популяции*

Рекомендуется регулярно контролировать рост детей, длительно применяют ингаляционные кортикостероиды (см. Раздел «Особенности применения»).

## *Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях*

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Это позволяет продолжать мониторинг баланса пользы / риска применения лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозрительных нежелательных реакциях.

## **Срок годности**

2 года.

## **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить упаковку плотно закрытой для защиты от проникновения влаги.

## **Упаковка**

По 60 доз порошка для ингаляций в пластиковом ингаляторе с контролем первого вскрытия (защитная пленка с указанием места открытия) по 1 ингалятору в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

АстраЗенека АБ, Швеция / AstraZeneca AB, Sweden.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Форскаргатан 18 Содерталье, 15185, Швеция / Forskargatan 18 Sodertalje, 15185, Sweden.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).