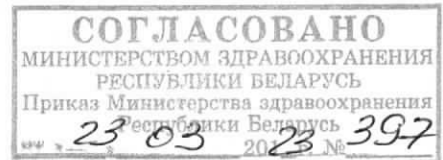


НД РБ
9626 - 2021



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симбикорт Турбухалер, 80 мкг/4,5 мкг/доза, порошок для ингаляций дозированный.

Международное непатентованное название (МНН): будесонид, формотерола фумарата дигидрат.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит: будесонида 80 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг.

Каждая отмеренная доза содержит: будесонида 100 мкг и формотерола фумарата дигидрата 6 мкг.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: лактозы моногидрат, 810 мкг в каждой доставленной дозе.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для ингаляций дозированный.

Описание

Ингалятор: Вращающийся дозатор красного цвета. На вращающемся дозаторе выдавлен код Брайля. Крышка белого цвета. На внутренней стороне крышки расположено 5 ребристых утолщений в виде продольных полос. В окне индикатора дозирования видна цифра 60. Мундштук имеет четыре продольных ребра и может вращаться.

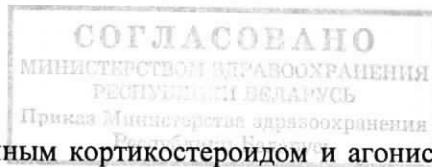
Содержимое: гранулы от белого до почти белого цвета, преимущественно округлой формы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер применяется у взрослых пациентов, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше.

Показания к применению: постоянное лечение бронхиальной астмы у пациентов, которым



показана комбинированная терапия ингаляционным кортикостероидом и агонистом бета-2-адренорецепторов длительного действия, в частности:

- у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами при одновременном использовании агонистов бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию» или
- у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами и агонистами бета-2-адренорецепторов длительного действия.

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер (80 мкг/4,5 мкг/доза) не используется у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Способ применения: для ингаляционного применения.

Режим дозирования

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы. Подбор дозы компонентов, входящих в состав лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, проводится индивидуально, доза должна быть скорректирована в зависимости от степени тяжести заболевания. Эту рекомендацию следует учитывать не только в начале лечения комбинированными лекарственными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы. Если пациенту требуется комбинация доз, отличная от доступных комбинаций в ингаляторе, следует назначить соответствующие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов и/или кортикостероидов в отдельных индивидуальных ингаляторах.

Дозу следует снижать до наименьшей дозы, на фоне приема которой сохраняется оптимальный контроль над симптомами бронхиальной астмы. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для адекватного подбора дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер. При достижении полного длительного контроля над симптомами бронхиальной астмы на фоне приема минимальной рекомендуемой дозы лекарственного препарата, на следующем этапе можно пробовать назначение монотерапии ингаляционным кортикостероидом.

Существует два медицинских подхода к терапии лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер:

А. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии:

Лекарственный препарат назначается для постоянной поддерживающей терапии в комбинации с назначением отдельного бронходилататора быстрого действия для купирования приступов.

Б. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы:

Лекарственный препарат назначается для постоянной поддерживающей терапии, а также для терапии «по требованию» для облегчения симптомов заболевания.

А. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии

Пациентам рекомендуется постоянно иметь при себе бронходилататор быстрого действия для купирования приступов.

Рекомендуемая дозировка:

Взрослые пациенты (в возрасте 18 лет и старше): по 1-2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости для некоторых пациентов возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в сутки максимально.

Подростки (12-17 лет): по 1-2 ингаляции два раза в сутки.

Дети (в возрасте от 6 лет и старше): по 2 ингаляции два раза в сутки.

В обычной медицинской практике после достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы на фоне приема лекарственного препарата два раза в сутки рекомендуется титровать дозу до наименьшей эффективной дозы вплоть до приема лекарственного препарата один раз в сутки. Речь идет о тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия бронходилататором длительного действия в комбинации с ингаляционным кортикостероидом для обеспечения надлежащего контроля над симптомами заболевания.

Увеличение частоты применения бронходилататоров быстрого действия является показателем ухудшения общего контроля над заболеванием и требует пересмотра противоастматической терапии.

Дети в возрасте младше 6 лет: поскольку объем клинических данных ограничен, использование лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер у детей младше 6 лет не рекомендуется.

Б. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы

Пациентам назначают ежедневную дозу лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии, а также рекомендуют применять данный лекарственный препарат «по требованию» для облегчения симптомов заболевания. Пациентам необходимо постоянно иметь при себе лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер для купирования приступов.

Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания, в особенности показано пациентам с:

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

Пациентам, использующим большое количество ингаляций «по требованию» для купирования приступов, требуется тщательное наблюдение за дозозависимыми побочными эффектами.

Рекомендуемая дозировка:

Взрослые пациенты и подростки (в возрасте от 12 лет и старше): рекомендуемая доза для поддерживающей терапии составляет 2 ингаляции в сутки: по 1 ингаляции утром и вечером или по 2 ингаляции только утром или только вечером. При возникновении симптомов проводится 1 дополнительная ингаляция для их купирования. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, при этом для купирования 1 приступа назначается не более 6 ингаляций.

Обычно пациентам не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 раз в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для пересмотра схемы поддерживающей терапии.

Дети в возрасте до 12 лет:

Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания, не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет.

Общая информация

Особые группы пациентов

Необходимость в специальном подборе дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер для пациентов пожилого возраста отсутствует. Данные о применении лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью отсутствуют. Так как будесонид и формотерол элиминируются, главным образом, посредством метаболизма в печени, то у пациентов с тяжелым циррозом печени значение экспозиции может увеличиваться.

Способ применения

Указания по правильному использованию лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер:

Ингалятор активируется вдохом пациента, это означает, что при вдыхании пациентом воздуха через мундштук лекарственный препарат начинает поступать в дыхательные пути.

Внимание! Необходимо проинструктировать пациента:

- внимательно изучить инструкцию по медицинскому применению, находящуюся в картонной пачке с ингалятором;
- вдыхать воздух сильно и глубоко через мундштук, чтобы гарантировать попадание оптимальной дозы лекарственного средства в легкие;
- никогда не выдыхать воздух через мундштук;
- после каждого использования закрывать ингалятор лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер крышкой;
- полоскать рот водой после ингаляции поддерживающих доз для снижения риска развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки. Также необходимо полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов «по требованию» в случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки.

Пациент может не почувствовать вкус или не ощутить прохождение лекарственного средства при использовании лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, что обусловлено небольшим количеством доставляемого вещества.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активным компонентам или вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1 (лактоза, которая содержит молочный белок в небольших количествах).

4.4 Особые указания и меры предосторожности

Не следует резко прерывать лечение; в случае необходимости прекращения лечения дозу лекарственного препарата рекомендуется уменьшать постепенно.

При недостаточной эффективности терапии или при превышении максимальной рекомендуемой дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер пациенту может потребоваться медицинская помощь (см. раздел 4.2). Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля над симптомами бронхиальной астмы является опасным для жизни состоянием, в этом случае пациенту необходимо оказание неотложной медицинской помощи. При этом следует рассмотреть вопрос о возможном увеличении дозы кортикостероидов (например, назначение курса пероральных кортикостероидов) или о лечении антибиотиками при наличии инфекции.

Пациентам рекомендуется всегда иметь при себе ингаляционное устройство: либо лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер (для пациентов с бронхиальной астмой, использующих лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы), либо отдельный бронходилататор быстрого действия (для пациентов, использующих лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер только в качестве поддерживающей терапии).

Следует обратить внимание пациента на необходимость регулярной ингаляции поддерживающей дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в соответствии с назначением врача даже при отсутствии симптомов заболевания. Особенности профилактического применения лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, например, перед физической нагрузкой, не изучены. Ингаляции лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер следует использовать только при появлении симптомов бронхиальной астмы, данный лекарственный препарат не предназначен для регулярного профилактического использования, например, перед физической нагрузкой. В подобных случаях показано применение отдельного бронходилататора быстрого действия.

Если симптомы бронхиальной астмы адекватно контролируются, может быть рассмотрен вопрос о постепенном снижении дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, при этом важно постоянно следить за состоянием здоровья пациентов. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер следует назначать в минимальной эффективной дозе (см. раздел 4.2).

Не следует начинать лечение лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер во время обострения заболевания или в случае существенного прогрессирования бронхиальной астмы. При терапии лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер могут наблюдаться серьезные нежелательные реакции и обострения бронхиальной астмы. Пациенту следует рекомендовать продолжить лечение, однако при отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы или в случае ухудшения состояния после приема лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер пациенту необходимо обратиться к врачу.

Как и при использовании других ингаляционных лекарственных препаратов, при приеме лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер может наблюдаться парадоксальный бронхоспазм с немедленным усилением хрипов или развитием дыхательной недостаточности непосредственно после ингаляции. Если у пациента развивается парадоксальный бронхоспазм, необходимо незамедлительно прекратить применение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, обследовать пациента и, при необходимости, назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм снимают назначением быстродействующего бронходилататора, причем лечение следует проводить незамедлительно (см. раздел 4.8).

При применении ингаляционных глюкокортикоидов, особенно при приеме высоких доз в течение длительного периода времени, возможно возникновение системных эффектов. Вероятность их возникновения меньше, чем при применении пероральных кортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минерализации костей, катаракта, глаукома и, реже, ряд психологических и поведенческих эффектов, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессию или агрессию (особенно у детей) (см. раздел 4.8).

Исследования длительного применения ингаляционного будесонида у детей в средней суточной дозе 400 мкг (отмеренная доза) или у взрослых в средней суточной дозе 800 мкг

(отмеренная доза) не показали заметного влияния лекарственного препарата на минеральную плотность костной ткани. Данные, касающиеся влияния лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в более высоких дозах на минеральную плотность костной ткани, отсутствуют.

Если есть какие-либо основания полагать, что на фоне предшествующей системной терапии стероидами была нарушена функция надпочечников, следует соблюдать меры предосторожности при назначении пациентам терапии лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер.

Преимущества ингаляционной терапии будесонидом, как правило, сводят к минимуму необходимость приема пероральных стероидов, однако у пациентов, прекращающих терапию пероральными стероидами, в течение длительного времени сохраняется риск истощения функционального резерва надпочечников.

Следует принять во внимание, что восстановление функций организма после прекращения приема пероральных стероидов может потребовать значительного периода времени. В связи с этим необходимо регулярно контролировать статус гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ось НРА).

Пациенты, которые ранее получали длительное лечение ингаляционными кортикостероидами в высоких дозах (в частности, превышающих рекомендованные дозы), также могут иметь клинически выраженные симптомы подавления функции надпочечников. Необходимо предусмотреть дополнительное назначение системных кортикостероидов в случае возникновения тяжелых инфекционных заболеваний или выполнения плановых хирургических вмешательств.

Быстрое снижение дозы стероидов может вызвать острый кризис надпочечников. Симптомы и признаки, появление которых возможно при остром надпочечниковом кризисе, не всегда четко определяемы. В частности, могут наблюдаться анорексия, боль в животе, потеря веса, утомляемость, головная боль, тошнота, рвота, снижение уровня сознания, судороги, гипотония и гипогликемия. Не следует резко прекращать лечение дополнительными системными стероидами или ингаляционным будесонидом.

При переходе от пероральной терапии стероидами к назначению лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер следует оценить возможный эффект от снижения общего системного действия стероида, которое может привести к появлению аллергических или артритных симптомов, таких как ринит, экзема, мышечные и суставные боли. В данном случае назначают специфическое лечение. В редких случаях может проявляться общий эффект недостаточности глюкокортикостероидов, который выражается в таких симптомах, как утомляемость, головная боль, тошнота, рвота. В этих случаях необходимо временное увеличение дозы перорального глюкокортикостероида.

Рекомендуется проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляции с целью предотвращения развития кандидоза слизистой оболочки полости рта (см. раздел 4.8). В случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки

пациентам следует также полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов «по требованию».

Следует избегать сопутствующей терапии итраконазолом, ритонавиром или другими сильными ингибиторами СYP3A4 (см. раздел 4.5). Если это невозможно, интервал времени между применением взаимодействующих лекарственных препаратов должен быть как можно большим. Пациентам, использующим сильные ингибиторы СYP3A4, не рекомендуется назначать поддерживающую терапию и терапию, облегчающую симптомы с использованием лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер.

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер следует с осторожностью применять пациентам с тиреотоксикозом, феохромоцитомой, сахарным диабетом, нелеченой гипокалиемией, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, тяжелой гипертензией, аневризмой или другими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, тахикардия или тяжелая сердечная недостаточность.

Формотерол может вызывать удлинение скорректированного интервала QT, поэтому лекарственный препарат следует с осторожностью назначать пациентам с увеличенным интервалом QT_c.

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

Прием высоких доз агонистов бета-2-адренорецепторов может вызвать развитие потенциально серьезной гипокалиемии. При одновременной терапии агонистами бета-2-адренорецепторов и лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию или потенциальный гипокалиемический эффект (например, производные ксантина, стероиды и диуретики), существует вероятность увеличения гипокалиемического эффекта агонистов бета-2-адренорецепторов. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, применяющих бронходилататоры быстрого действия для снятия приступов, при обострении тяжелой бронхиальной астмы (так как риск развития гипокалиемии увеличивается на фоне гипоксии) и при других состояниях, которые повышают вероятность развития гипокалиемии. В таких случаях рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

При назначении лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер (как и любых других агонистов бета-2-адренорецепторов) пациентам с сахарным диабетом следует дополнительно контролировать содержание глюкозы в крови.

При применении топических кортикостероидов и кортикостероидов системного действия могут наблюдаться нарушения зрения. Если у пациента появляются такие симптомы, как размытость/нечеткость зрения или другие нарушения зрения, следует направить пациента к

офтальмологу для консультации. Возможными причинами нарушений зрения могут быть катаракта, глаукома или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия (CSCR), которая регистрировалась у пациентов после применения топических кортикостероидов и кортикостероидов системного действия.

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер содержит лактозы моногидрат (<1 мг/ингаляция). Обычно такое количество лактозы не вызывает нежелательных реакций у пациентов с непереносимостью лактозы. Вспомогательное вещество лактоза содержит небольшое количество молочного белка, который может вызывать аллергические реакции.

Педиатрическая популяция

Рекомендуется регулярно контролировать рост детей, получающих длительное лечение ингаляционными кортикостероидами. Если рост замедляется, терапию следует пересмотреть с целью уменьшения дозы ингаляционного кортикостероида до минимальной дозы, при которой сохраняется эффективный контроль над симптомами бронхиальной астмы, если это возможно. Необходимо тщательно оценивать соотношение пользы терапии кортикостероидами и возможного риска задержки роста. При выборе терапии рекомендуется консультация детского пульмонолога.

Ограниченные данные долгосрочных исследований показывают, что большинство детей и подростков, получавших терапию ингаляционными кортикостероидами, в конечном счете вырастали до нормальных для взрослых показателей роста. Вместе с тем сообщалось о незначительной (около 1 см) кратковременной задержке роста, в основном, в первый год лечения.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Предполагается, что сильные ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и ингибиторы протеазы ВИЧ) существенно увеличивают концентрацию будесонида в плазме крови, поэтому следует избегать совместного назначения этих лекарственных препаратов. Если это невозможно, временной интервал между приемом ингибитора CYP3A4 и будесонида должен быть как можно более протяженным (см. раздел 4.4). Пациентам, использующим сильные ингибиторы CYP3A4, не рекомендуется назначение лекарственного препарата Симбикорт в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания.

При одновременном приеме сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола в дозе 200 мг один раз в сутки и будесонида (однократная доза 3 мг) концентрация будесонида в плазме крови увеличивалась в среднем в 6 раз. При приеме кетоконазола через 12 часов после приема будесонида концентрация последнего в плазме крови повышалась в среднем в 3 раза, таким образом, было показано, что увеличение временного интервала между приемом лекарственных препаратов замедляет рост содержания будесонида в плазме крови. Ограниченные данные, касающиеся лекарственного взаимодействия сильных ингибиторов

СУРЗА4 с высокими дозами ингаляционного будесонида, указывают на то, что концентрация будесонида в плазме крови может значительно возрасти (в среднем в 4 раза) при одновременном назначении итраконазола (200 мг один раз в сутки) с ингаляционным будесонидом (однократная доза 1000 мкг).

Фармакодинамические взаимодействия

Бета-адреноблокаторы могут ослабить или ингибировать действие формотерола, поэтому не следует назначать лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер одновременно с бета-адреноблокаторами (в том числе глазными каплями) при отсутствии веских причин.

Сопутствующее лечение хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными лекарственными препаратами (терфенадином) и трициклическими антидепрессантами может вызывать удлинение интервала QT_c и увеличивать риск возникновения желудочковых аритмий.

Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и прием алкоголя могут ухудшить чувствительность сердечной мышцы к бета-2-симпатомиметикам.

Сопутствующее лечение ингибиторами моноаминоксидазы, а также лекарственными препаратами с аналогичными свойствами (например, фуразолидон, прокарбазин), может ускорить развитие гипертонических реакций.

Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов при проведении общей анестезии галогенизированными углеводородами.

Одновременное применение других бета-адренергических или антихолинергических лекарственных препаратов может оказывать дополнительный бронходилатирующий эффект.

Гипокалиемия повышает предрасположенность к развитию аритмий у пациентов, принимающих сердечные гликозиды.

Гипокалиемия может возникать при сопутствующей терапии агонистами бета-2-адренорецепторов и усиливаться при одновременном приеме производных ксантина, кортикостероидов и диуретиков (см. раздел 4.4).

Взаимодействия будесонида и формотерола с другими лекарственными препаратами, которые применяются для лечения бронхиальной астмы, отмечено не было.

Педиатрическая популяция

Исследования лекарственного взаимодействия были проведены только у взрослых.

4.6 Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные об использовании лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер или о совместном применении формотерола и будесонида во время беременности отсутствуют. В комбинированном исследовании эмбриофетального развития на крысах не было выявлено дополнительного влияния приема комбинации формотерола и будесонида на эмбриофетальное развитие.

Адекватные данные о применении формотерола у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных назначение формотерола приводило к развитию нежелательных реакций, в частности в репродуктивных исследованиях при очень высоких уровнях системной экспозиции (см. раздел 5.3).

Данные наблюдения примерно 2000 беременностей, в течение которых пациентка принимала лекарственный препарат, указывают на отсутствие повышенного тератогенного риска, связанного с использованием ингаляционного будесонида. Исследования на животных показали, что глюкокортикостероиды вызывают пороки развития плода (см. раздел 5.3). Вероятно, полученные на животных экспериментальные данные не корректно экстраполировать на человека при приеме лекарственного препарата в рекомендованных дозах.

Исследования на животных также выявили влияние приема избыточных доз глюкокортикоидов в пренатальном периоде на повышение риска задержки внутриутробного развития, развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, необратимых изменений плотности рецепторов глюкокортикоидов, оборот нейротрансмиттеров и поведенческих реакций при приеме доз ниже уровня тератогенности.

При беременности лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза от его применения превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля над симптомами бронхиальной астмы.

Грудное вскармливание

Будесонид выделяется с грудным молоком, однако при его применении в терапевтических дозах негативного воздействия на грудного ребенка не отмечено. Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко кормящих женщин. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер может быть назначен кормящим женщинам лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка.

Влияние на фертильность

Данные о возможном влиянии будесонида на фертильность отсутствуют. В ходе проведения репродуктивных исследований с формотеролом на животных было обнаружено некоторое снижение показателей фертильности у самцов крыс при высоких значениях системной экспозиции (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с



Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер не оказывает или оказывает минимальное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, поэтому при его приеме могут наблюдаться нежелательные реакции, зарегистрированные для монопрепаратов будесонида и формотерола. На фоне совместного назначения двух действующих веществ (будесонид и формотерол) не наблюдалось увеличения частоты возникновения нежелательных реакций.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом лекарственного препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для агонистов бета-2-адренорецепторов побочные эффекты, как тремор и тахикардия, которые обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения.

Нежелательные реакции, зарегистрированные при приеме будесонида или формотерола, перечислены в таблице ниже и классифицированы по системно-органному классу и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 1.

Нежелательные реакции, классифицированные по системно-органному классу	Частота возникновения нежелательных реакций	Описание нежелательных реакций
Инфекции и инвазии	Часто	Кандидоз в ротоглотке
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, такие как экзантема, крапивница, зуд, дерматит, ангионевротический отек и анафилактические реакции
Нарушения со стороны эндокринной системы	Очень редко	Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержка роста, снижение минеральной плотности костной ткани
Нарушения со стороны обмена веществ	Редко	Гипокалиемия
	Очень редко	Гипергликемия
Психические расстройства	Нечасто	Агрессия, повышенная психомоторная активность, тревога, нарушение сна
	Очень редко	Депрессия, расстройства поведения (преимущественно у детей)
Нарушения со стороны	Часто	Головные боли, тремор

нервной системы	Нечасто	Головокружение
	Очень редко	Искажение вкусовых ощущений
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Размытость зрения (см. также раздел 4.4)
	Очень редко	Катаракта, глаукома
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Часто	Учащенное сердцебиение (пальпитации)
	Нечасто	Тахикардия
	Редко	Аритмии (включая фибрилляцию предсердий, суправентрикулярную тахикардию и экстрасистолию)
	Очень редко	Стенокардия, удлинение скорректированного интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Перепады/скачки артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы	Часто	Легкое раздражение в горле, кашель, охриплость голоса/дисфония
	Редко	Бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кровоподтеки
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные судороги

Применение лекарственного препарата может вызвать развитие кандидоза в ротоглотке. Следует проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляции с целью снижения данного риска. Кандидоз ротоглотки обычно поддается лечению топическими противогрибковыми лекарственными препаратами, при этом прекращение терапии ингаляционными кортикостероидами не требуется. В случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки пациентам следует также полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов «по требованию».

Как и при применении других ингаляционных лекарственных препаратов, при приеме лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер очень редко может наблюдаться парадоксальный бронхоспазм (частота возникновения $<1/10\,000$) с немедленным усилением хрипов или развитием дыхательной недостаточности непосредственно после ингаляции. Парадоксальный бронхоспазм снимают назначением быстродействующего бронходилататора, причем лечение следует проводить безотлагательно. При этом необходимо немедленно прекратить применение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, обследовать пациента и, при необходимости, назначить альтернативную терапию (см. раздел 4.4).

При применении ингаляционных глюкокортикоидов, особенно при приеме высоких доз в течение длительного периода времени, возможно возникновение системных эффектов.

Вероятность их возникновения меньше, чем при применении пероральных кортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минерализации костей, катаракта, глаукома. Также может наблюдаться повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям и нарушение способности адаптации к стрессу.

Величина эффектов зависит от дозы, времени экспозиции, сопутствующего и предыдущего воздействия кортикостероида и индивидуальной чувствительности пациента.

Лечение агонистами бета-2-адренорецепторов может привести к увеличению уровня инсулина, свободных жирных кислот, глицерина и кетоновых тел в крови.

Педиатрическая популяция

Рекомендуется регулярно измерять рост детей, получающих длительную терапию ингаляционными кортикостероидами (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Сообщения о нежелательных реакциях направляйте по адресу»).

4.9 Передозировка

При передозировке формотеролом могут возникать симптомы, типичные для агонистов бета-2-адренорецепторов: тремор, головная боль и учащенное сердцебиение (пальпитации). В единичных случаях отмечались тахикардия, гипергликемия, гипокалиемия, удлинение скорректированного интервала QT, аритмия, тошнота и рвота. При передозировке может быть назначено поддерживающее и симптоматическое лечение. При острой обструкции бронхов прием формотерола в дозе 90 мкг в течение 3 часов не приводил к регистрации сигналов по безопасности.

При острой передозировке будесонидом, даже в избыточных дозах, развития клинически значимых симптомов не ожидается. При хроническом использовании в избыточных дозах может проявиться такое системное действие глюкокортикостероидов, как гиперкортицизм и угнетение функции надпочечников.

В случае необходимости отмены лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер из-за передозировки формотеролом следует рассмотреть вопрос о назначении соответствующего ингаляционного кортикостероида.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, за исключением антихолинэргических средств.

Код АТХ: R03AK07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер содержит формотерол и будесонид, которые оказывают различное действие и проявляют аддитивный эффект в отношении снижения частоты обострений бронхиальной астмы. Особые свойства будесонида и формотерола позволяют использовать комбинацию этих двух веществ как при поддерживающей терапии бронхиальной астмы, так и при комбинированной терапии: поддерживающей и облегчающей симптомы заболевания.

Будесонид

Будесонид – глюкокортикостероид, после ингаляции оказывает дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, уменьшая выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы. При назначении будесонида в форме ингаляций отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных реакций, чем при применении системных кортикостероидов. Точный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов неизвестен.

Формотерол

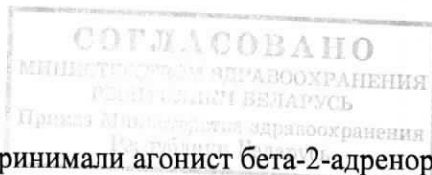
Формотерол – селективный агонист бета-2-адренорецепторов, при вдыхании вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронходилатирующий эффект является дозозависимым, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема однократной дозы.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом

Клинические исследования, проведенные у взрослых пациентов, показали, что добавление формотерола к будесониду уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострений заболевания.

В двух 12-недельных клинических исследованиях было показано, что терапевтический эффект применения комбинированного лекарственного препарата (будесонид/формотерол) в отношении функции легких идентичен эффекту при совместном приеме монопрепаратов будесонида и формотерола и превосходит терапевтический эффект монопрепарата



будесонида. Во всех группах лечения пациенты принимали агонист бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию». При этом признаков ослабления противоастматического эффекта лекарственного препарата с течением времени не наблюдалось.

Было также проведено два 12-недельных клинических исследования на педиатрической популяции, в ходе которых 265 детей в возрасте 6-11 лет получали поддерживающую дозу будесонида/формотерола (2 ингаляции 80 мкг/4,5 мкг/доза два раза в день) и агонист бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию». В обоих исследованиях функция легких улучшалась на фоне проводимой терапии, лечение хорошо переносилось по сравнению с назначением соответствующей дозы монопрепарата будесонида.

Клиническая эффективность будесонида/формотерола в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания

В пяти двойных слепых клинических исследованиях безопасности и эффективности принимали участие всего 12076 пациентов с бронхиальной астмой (4447 пациентов были рандомизированы в группу пациентов, получающих будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания). Продолжительность проведения исследований составляла от 6 до 12 месяцев. В исследования включались пациенты, у которых сохранялись симптомы бронхиальной астмы на фоне проводимой терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Применение комбинации будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы, приводило к клинически значимому снижению числа тяжелых обострений заболевания во всех пяти клинических исследованиях, при этом различия были статистически достоверными. В исследовании 735 сравнивали терапевтический эффект будесонида/формотерола в более высокой поддерживающей дозе с эффектом тербуталина, назначаемого для облегчения симптомов заболевания. В исследовании 734 сравнивали терапевтический эффект будесонида/формотерола в аналогичной поддерживающей дозе с эффектом формотерола или тербуталина, назначаемых для облегчения симптомов заболевания (см. таблицу 2). В клиническом исследовании 735 показатели функции легких, контроль над симптомами заболевания и частота использования лекарственного препарата, облегчающего симптомы заболевания, были аналогичными во всех группах лечения. В исследовании 734 симптомы заболевания были менее выражены, частота использования лекарственного препарата, облегчающего симптомы заболевания, снижалась, а функция легких улучшилась в группе будесонида/формотерола по сравнению с группами формотерола и тербуталина. В пяти исследованиях пациенты, получавшие будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания, не пользовались ингаляциями для облегчения симптомов в течение 57% времени (суммарное количество дней терапии принимали за 100%). Признаков развития привыкания с течением времени не наблюдалось.

Таблица 2. Обзор случаев серьезного обострения заболевания в ходе клинических исследований

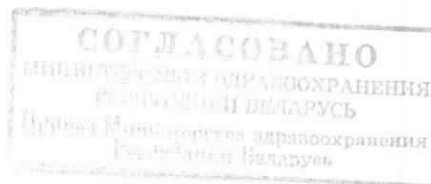
Номер исследования Продолжительность исследования	Группы лечения	n (количество пациентов)	Серьезные обострения заболевания ^a	
			Кол-во случаев	Кол-во случаев/ пациенто- год
Исследование 735 6 месяцев	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + прием по требованию	1103	125	0,23 ^b
	Будесонид/формотерол 320/9 мкг два раза в сутки + тербуталин 0,4 мг по требованию	1099	173	0,32
	Салметерол/флутиказон 2 x 25/125 мкг два раза в сутки + тербуталин 0,4 мг по требованию	1119	208	0,38
Исследование 734 12 месяцев	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + прием по требованию	1107	194	0,19 ^b
	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + формотерол 4,5 мкг по требованию	1137	296	0,29
	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + тербуталин 0,4 мг по требованию	1138	377	0,37

^a Госпитализация/экстренная медицинская помощь или терапия пероральными стероидами

^b Снижение количества обострений статистически значимо (значение $P < 0.01$) относительно обеих групп сравнения

Сопоставимая эффективность и безопасность применения комбинации будесонид/формотерол у подростков и взрослых пациентов была продемонстрирована в 6 двойных слепых исследованиях, включая пять исследований, упомянутых выше, и одно дополнительное исследование с назначением более высокой поддерживающей дозы: 160 мкг/4,5 мкг/доза по две ингаляции два раза в день. Выводы клинических исследований были основаны на оценке данных 14385 пациентов с бронхиальной астмой, включая 1847 пациентов подросткового возраста. Количество пациентов подросткового возраста, принимавших более 8 ингаляций в течение как минимум одного дня в ходе исследования на фоне поддерживающей терапии (будесонид/формотерол) и терапии, облегчающей симптомы, было ограниченным, подобный режим использования лекарственного препарата был нечастым.

В двух других клинических исследованиях с участием пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с развитием острого приступа бронхиальной астмы, после ингаляций будесонида/формотерола купирование симптомов (снятие бронхоспазма) наступало также быстро и эффективно, как и после назначения сальбутамола и формотерола.



5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Комбинация фиксированных доз будесонида и формотерола (в составе лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер) биоэквивалентна соответствующим монопрепаратам (будесониду и формотеролу) в отношении их системного действия. Несмотря на это, было отмечено некоторое усиление супрессии кортизола после приема фиксированной комбинации по сравнению с монопрепаратами. Предполагается, что это различие не влияет на клиническую безопасность применения лекарственного препарата.

Доказательства фармакокинетического взаимодействия будесонида и формотерола отсутствуют.

Фармакокинетические показатели будесонида и формотерола были сопоставимы после их приема в виде монопрепаратов и в составе комбинации фиксированных доз (лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер). При применении комбинированного лекарственного препарата AUC будесонида была несколько больше, всасывание происходило быстрее, и величина C_{max} была выше.

Максимальная концентрация формотерола в плазме крови при введении в составе комбинированного лекарственного препарата была аналогичной максимальной концентрации при введении монопрепарата. Ингалируемый будесонид быстро абсорбируется и достигает C_{max} в плазме крови через 30 минут после проведения ингаляции. По данным исследований, средняя доза будесонида, достигающая легких после проведения ингаляции, составляла 32-44% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляла примерно 49% от доставленной дозы. У детей в возрасте от 6 до 16 лет средняя доза будесонида, достигающая легких после проведения ингаляции, не отличалась от аналогичного показателя у взрослых пациентов. Конечные концентрации активного вещества в плазме крови не определялись.

Ингалируемый формотерол быстро абсорбируется и достигает C_{max} в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Средняя доза формотерола, достигающая легких после проведения ингаляции, составляла 28-49% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляла около 61% от доставленной дозы.

Распределение и биотрансформация

Уровень связывания с белками плазмы крови составляет приблизительно 50% и 90% для формотерола и будесонида, соответственно. Объем распределения оставляет около 4 л/кг для формотерола и около 3 л/кг для будесонида. Формотерол инактивируется главным образом через реакции конъюгации с образованием активных О-деметилованных и деформированных метаболитов, представляющих собой инактивированные конъюгаты. Будесонид подвергается интенсивной биотрансформации (около 90%) при «первом прохождении» через печень с образованием метаболитов, обладающих низкой

глюкокортикоидной активностью. Глюкокортикоидная активность основных метаболитов: 6-бета-гидроксибудесонида и 16-альфа-гидрокси-преднизолонa - не превышает 1% от активности будесонида. Доказательств взаимодействия метаболитов или протекания реакции замещения между будесонидом и формотеролом не обнаружено.

Выведение

Большая часть доставленной дозы формотерола метаболизируется в печени и выводится через почки. После ингаляции 8-13% доставленной дозы формотерола выводится в неизменном виде с мочой. Формотерол имеет высокий показатель системного клиренса (примерно 1,4 л/мин); значение $T_{1/2}$ составляет в среднем 17 часов.

Элиминация будесонида осуществляется преимущественно с участием фермента CYP3A4. Метаболиты будесонида выводятся с мочой в неизменном виде или в форме конъюгатов. В моче обнаруживается лишь незначительное количество неизмененного будесонида. Будесонид имеет высокий показатель системного клиренса (примерно 1,2 л/мин); период полувыведения из плазмы крови после внутривенного введения составляет в среднем 4 часа.

Фармакокинетика формотерола у детей не изучалась. 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.

Линейность/нелинейность

Значение системной экспозиции для будесонида и формотерола коррелирует линейным образом с доставленной дозой.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Токсичность, зафиксированная в исследованиях на животных при применении будесонида и формотерола в комбинации или в виде монопрепаратов, была обусловлена эффектами, связанными с чрезмерной фармакологической активностью.

В репродуктивных исследованиях на животных было показано, что кортикостероиды, такие как будесонид, вызывают пороки развития плода (расщелины неба, пороки развития скелета). Однако полученные экспериментальные данные на животных не являются показательными для человека при приеме лекарственного препарата в рекомендуемых дозах. Репродуктивные исследования на животных с применением формотерола показали некоторое снижение фертильности у самцов крыс при высоких значениях системной экспозиции (значительно превышающих значения экспозиции при клиническом использовании), также были зафиксированы случаи потери яйцеклетки на стадии имплантации, снижение параметра ранней постнатальной выживаемости и пониженная масса тела при рождении. Однако экстраполяция этих данных, полученных в экспериментах с животными, на человека не является корректной.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат (содержит белки молока).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить упаковку плотно закрытой для защиты от проникновения влаги.

6.5 Тип и содержимое упаковки

60 доз в пластиковом ингаляторе, состоящем из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки.

Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с контролем первого вскрытия вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Особых требований нет.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

AstraZeneca AB

Форскаргатан 18, SE-151 85 Содерталье, Швеция (Forskargatan 18, SE-151 85 Södertälje, Sweden).

Сообщения о нежелательных реакциях, выявленных на территории Республики Беларусь, направляйте по адресу:

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Товарищеский пер., 2а, 220037, г. Минск, Республика Беларусь

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Также Вы можете использовать электронный адрес производителя:

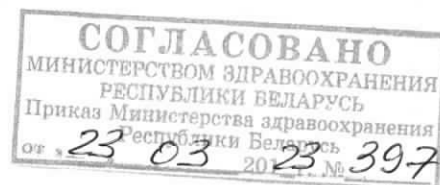
Frontiers-PV@astrazeneca.com, или передать сообщение по телефону 24/7: +375 29 158-98-00.

НД РБ

9626 - 2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Если у Вас возник вопрос, касающийся применения, эффективности и/или безопасности лекарственного препарата, Вы можете отправить запрос на получение медицинской информации на электронный адрес: Frontiers-MI@astrazeneca.com.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симбикорт Турбухалер, 160 мкг/4,5 мкг/доза, порошок для ингаляций дозированный.

Международное непатентованное название (МНН): будесонид, формотерола фумарата дигидрат.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит: будесонида 160 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг.

Каждая отмеренная доза содержит: будесонида 200 мкг и формотерола фумарата дигидрата 6 мкг.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: лактозы моногидрат, 730 мкг в каждой доставленной дозе.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для ингаляций дозированный.

Описание

Ингалятор: Вращающийся дозатор красного цвета. На вращающемся дозаторе выдавлен код Брайля. Крышка белого цвета. На внутренней стороне крышки расположено 5 ребристых утолщений в виде продольных полос. В окне индикатора дозирования видна цифра 60. Мундштук имеет четыре продольных ребра и может вращаться.

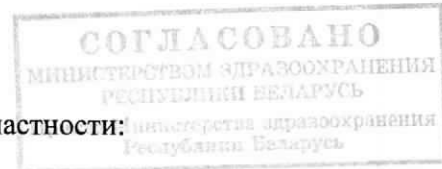
Содержимое: гранулы от белого до почти белого цвета, преимущественно округлой формы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Бронхиальная астма

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер применяется для постоянного лечения бронхиальной астмы у взрослых пациентов и подростков (в возрасте от 12 лет и старше), которым показана комбинированная терапия ингаляционным кортикостероидом и агонистом



бета-2-адренорецепторов длительного действия, в частности:

- у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами при одновременном использовании агонистов бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию» или
- у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами и агонистами бета-2-адренорецепторов длительного действия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер применяется для симптоматического лечения ХОБЛ у взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет и старше) с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) <70% от нормы после ингаляции бронходилататора и повторными обострениями заболевания в анамнезе, несмотря на постоянную терапию бронходилататорами.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Способ применения: для ингаляционного применения.

Режим дозирования

Бронхиальная астма

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы. Подбор дозы компонентов, входящих в состав лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, проводится индивидуально, доза должна быть скорректирована в зависимости от степени тяжести заболевания. Эту рекомендацию следует учитывать не только в начале лечения комбинированными лекарственными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы. Если пациенту требуется комбинация доз, отличная от доступных комбинаций в ингаляторе, следует назначить соответствующие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов и/или кортикостероидов в отдельных индивидуальных ингаляторах.

Дозу следует снижать до наименьшей дозы, на фоне приема которой сохраняется оптимальный контроль над симптомами бронхиальной астмы. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для адекватного подбора дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер. При достижении полного длительного контроля над симптомами бронхиальной астмы на фоне приема минимальной рекомендуемой дозы лекарственного препарата, на следующем этапе можно пробовать назначение монотерапии ингаляционным кортикостероидом.

Существует два медицинских подхода к терапии лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер:

А. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии:

Лекарственный препарат назначается для постоянной поддерживающей терапии в комбинации с назначением отдельного бронходилататора быстрого действия для купирования приступов.

Б. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы:

Лекарственный препарат назначается для постоянной поддерживающей терапии, а также для терапии «по требованию» для облегчения симптомов заболевания.

А. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии

Пациентам рекомендуется постоянно иметь при себе бронходилататор быстрого действия для купирования приступов.

Рекомендуемая дозировка:

Взрослые пациенты (в возрасте 18 лет и старше): по 1-2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости для некоторых пациентов возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в сутки максимально.

Подростки (12-17 лет): по 1-2 ингаляции два раза в сутки.

В обычной медицинской практике после достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы на фоне приема лекарственного препарата два раза в сутки рекомендуется титровать дозу до наименьшей эффективной дозы вплоть до приема лекарственного препарата один раз в сутки. Речь идет о тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия бронходилататором длительного действия в комбинации с ингаляционным кортикостероидом для обеспечения надлежащего контроля над симптомами заболевания.

Увеличение частоты применения бронходилататоров быстрого действия является показателем ухудшения общего контроля над заболеванием и требует пересмотра противоастматической терапии.

Дети (в возрасте от 6 лет и старше): детям в возрасте 6-11 лет назначается лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер с меньшей дозировкой активных веществ: 80 мкг/4,5 мкг/доза.

Дети в возрасте младше 6 лет: поскольку объем клинических данных ограничен, использование лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер у детей младше 6 лет не рекомендуется.

Б. Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы

Пациентам назначают ежедневную дозу лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии, а также рекомендуют применять данный лекарственный препарат «по требованию» для облегчения симптомов заболевания. Пациентам необходимо постоянно иметь при себе лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер для купирования приступов.

Для пациентов, принимающих лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер в качестве терапии, облегчающей симптомы, следует рассмотреть возможность профилактического применения лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер для предотвращения бронхоспазма, вызванного аллергической реакцией или физической нагрузкой. При профилактическом применении лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер следует учитывать частоту его использования. В случаях, когда требуется частое использование бронходилататора без необходимости повышения дозы ингаляционных кортикостероидов, следует назначить альтернативную терапию для облегчения симптомов заболевания.

Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания, в особенности показано пациентам с:

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

Пациентам, использующим большое количество ингаляций «по требованию» для купирования приступов, требуется тщательное наблюдение за дозозависимыми побочными эффектами.

Рекомендуемая дозировка:

Взрослые пациенты и подростки (в возрасте от 12 лет и старше): рекомендуемая доза для поддерживающей терапии составляет 2 ингаляции в сутки: по 1 ингаляции утром и вечером или по 2 ингаляции только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза 2 ингаляции 2 раза в сутки. При возникновении симптомов проводится 1 дополнительная ингаляция для их купирования. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, при этом для купирования 1 приступа назначается не более 6 ингаляций.

Обычно пациентам не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 раз в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для пересмотра схемы поддерживающей терапии.

Дети в возрасте до 12 лет:

Назначение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания, не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет.

ХОБЛ

Рекомендуемая дозировка:

Взрослые пациенты: по 2 ингаляции два раза в сутки.

Общая информация

Особые группы пациентов

Необходимость в специальном подборе дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер для пациентов пожилого возраста отсутствует. Данные о применении лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью отсутствуют. Так как будесонид и формотерол элиминируются, главным образом, посредством метаболизма в печени, то у пациентов с тяжелым циррозом печени значение экспозиции может увеличиваться.

Способ применения

Указания по правильному использованию лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер:

Ингалятор активируется вдохом пациента, это означает, что при вдыхании пациентом воздуха через мундштук лекарственный препарат начинает поступать в дыхательные пути.

Внимание! Необходимо проинструктировать пациента:

- внимательно изучить инструкцию по медицинскому применению, находящуюся в картонной пачке с ингалятором;
- вдыхать воздух сильно и глубоко через мундштук, чтобы гарантировать попадание оптимальной дозы лекарственного средства в легкие;
- никогда не выдыхать воздух через мундштук;
- после каждого использования закрывать ингалятор лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер крышкой;
- полоскать рот водой после ингаляции поддерживающих доз для снижения риска развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки. Также необходимо полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов «по требованию» в случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки.

Пациент может не почувствовать вкус или не ощутить прохождение лекарственного средства при использовании лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, что обусловлено небольшим количеством доставляемого вещества.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активным компонентам или вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1 (лактоза, которая содержит молочный белок в небольших количествах).

4.4 Особые указания и меры предосторожности

Не следует резко прерывать лечение; в случае необходимости прекращения лечения дозу лекарственного препарата рекомендуется уменьшать постепенно. Не рекомендуется полностью прекращать прием ингаляционных кортикостероидов, за исключением тех случаев, когда это необходимо для подтверждения диагноза бронхиальной астмы.

При недостаточной эффективности терапии или при превышении максимальной рекомендуемой дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер пациенту может потребоваться медицинская помощь (см. раздел 4.2). Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля над симптомами бронхиальной астмы или ХОБЛ является опасным для жизни состоянием, в этом случае пациенту необходимо оказание неотложной медицинской помощи. При этом следует рассмотреть вопрос о возможном увеличении дозы кортикостероидов (например, назначение курса пероральных кортикостероидов) или о лечении антибиотиками при наличии инфекции.

Пациентам рекомендуется всегда иметь при себе ингаляционное устройство: либо лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер (для пациентов с бронхиальной астмой, использующих лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы), либо отдельный бронходилататор быстрого действия (для пациентов, использующих лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер только в качестве поддерживающей терапии).

Следует обратить внимание пациента на необходимость регулярной ингаляции поддерживающей дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в соответствии с назначением врача даже при отсутствии симптомов заболевания.

Если симптомы бронхиальной астмы адекватно контролируются, может быть рассмотрен вопрос о постепенном снижении дозы лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, при этом важно постоянно следить за состоянием здоровья пациентов. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер следует назначать в минимальной эффективной дозе (см. раздел 4.2).

Не следует начинать лечение лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер во время обострения заболевания или в случае существенного прогрессирования бронхиальной астмы. При терапии лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер могут наблюдаться серьезные нежелательные реакции и обострения бронхиальной астмы. Пациенту следует рекомендовать продолжить лечение, однако при отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы или в случае ухудшения состояния после приема лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер пациенту необходимо обратиться к врачу.

Данные клинических исследований, касающиеся применения лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер у пациентов с ХОБЛ при значениях $ОФВ_1 > 50\%$ от нормы до приема бронходилататора и $ОФВ_1 < 70\%$ от нормы после приема бронходилататора, отсутствуют (см. раздел 5.1).

Как и при использовании других ингаляционных лекарственных препаратов, при приеме лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер может наблюдаться парадоксальный бронхоспазм с немедленным усилением хрипов или развитием дыхательной недостаточности непосредственно после ингаляции. Если у пациента развивается парадоксальный бронхоспазм, необходимо незамедлительно прекратить применение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, обследовать пациента и, при необходимости, назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм снимают назначением быстродействующего бронходилататора, причем лечение следует проводить незамедлительно (см. раздел 4.8).

При применении ингаляционных глюкокортикоидов, особенно при приеме высоких доз в течение длительного периода времени, возможно возникновение системных эффектов. Вероятность их возникновения меньше, чем при применении пероральных кортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минерализации костей, катаракта, глаукома и, реже, ряд психологических и поведенческих эффектов, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессию или агрессию (особенно у детей) (см. раздел 4.8).

Вследствие потенциально возможного воздействия ингаляционных кортикостероидов на минеральную плотность костной ткани следует уделять особое внимание пациентам, принимающим лекарственный препарат в высоких дозах в течение длительного промежутка времени, и имеющим факторы риска развития остеопороза. Исследования длительного применения ингаляционного будесонида у детей в средней суточной дозе 400 мкг (отмеренная доза) или у взрослых в средней суточной дозе 800 мкг (отмеренная доза) не показали заметного влияния лекарственного препарата на минеральную плотность костной ткани. Данные, касающиеся влияния лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер в более высоких дозах на минеральную плотность костной ткани, отсутствуют.

Если есть какие-либо основания полагать, что на фоне предшествующей системной терапии стероидами была нарушена функция надпочечников, следует соблюдать меры предосторожности при назначении пациентам терапии лекарственным препаратом Симбикорт Турбухалер.

Преимущества ингаляционной терапии будесонидом, как правило, сводят к минимуму необходимость приема пероральных стероидов, однако у пациентов, прекращающих терапию пероральными стероидами, в течение длительного времени сохраняется риск истощения функционального резерва надпочечников.

Следует принять во внимание, что восстановление функций организма после прекращения приема пероральных стероидов может потребовать значительного периода времени. В связи с этим необходимо регулярно контролировать статус гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ось НРА).

Пациенты, которые ранее получали длительное лечение ингаляционными кортикостероидами в высоких дозах (в частности, превышающих рекомендованные дозы), также могут иметь клинически выраженные симптомы подавления функции надпочечников. Необходимо предусмотреть дополнительное назначение системных кортикостероидов в случае возникновения тяжелых инфекционных заболеваний или выполнения плановых хирургических вмешательств.

Быстрое снижение дозы стероидов может вызвать острый кризис надпочечников. Симптомы и признаки, появление которых возможно при остром надпочечниковом кризисе, не всегда четко определяемы. В частности, могут наблюдаться анорексия, боль в животе, потеря веса, утомляемость, головная боль, тошнота, рвота, снижение уровня сознания, судороги, гипотония и гипогликемия. Не следует резко прекращать лечение дополнительными системными стероидами или ингаляционным будесонидом.

При переходе от пероральной терапии стероидами к назначению лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер следует оценить возможный эффект от снижения общего системного действия стероида, которое может привести к появлению аллергических или артритных симптомов, таких как ринит, экзема, мышечные и суставные боли. В данном случае назначают специфическое лечение. В редких случаях может проявляться общий эффект недостаточности глюкокортикостероидов, который выражается в таких симптомах, как утомляемость, головная боль, тошнота, рвота. В этих случаях необходимо временное увеличение дозы перорального глюкокортикостероида.

Рекомендуется проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляции с целью предотвращения развития кандидоза слизистой оболочки полости рта (см. раздел 4.8). В случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки пациентам следует также полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов «по требованию».

Следует избегать сопутствующей терапии итраконазолом, ритонавиром или другими сильными ингибиторами CYP3A4 (см. раздел 4.5). Если это невозможно, интервал времени между применением взаимодействующих лекарственных препаратов должен быть как можно большим. Пациентам, использующим сильные ингибиторы CYP3A4, не рекомендуется назначать поддерживающую терапию и терапию, облегчающую симптомы с использованием лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер.

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер следует с осторожностью применять пациентам с тиреотоксикозом, феохромоцитомой, сахарным диабетом, нелеченой гипокалиемией, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, тяжелой гипертензией, аневризмой или другими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, тахикардия или тяжелая сердечная недостаточность.

Формотерол может вызывать удлинение скорректированного интервала QT, поэтому лекарственный препарат следует с осторожностью назначать пациентам с увеличенным

интервалом QTc.

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

Прием высоких доз агонистов бета-2-адренорецепторов может вызвать развитие потенциально серьезной гипокалиемии. При одновременной терапии агонистами бета-2-адренорецепторов и лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию или потенциальный гипокалиемический эффект (например, производные ксантина, стероиды и диуретики), существует вероятность увеличения гипокалиемического эффекта агонистов бета-2-адренорецепторов. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, применяющих бронходилататоры быстрого действия для снятия приступов, при обострении тяжелой бронхиальной астмы (так как риск развития гипокалиемии увеличивается на фоне гипоксии) и при других состояниях, которые повышают вероятность развития гипокалиемии. В таких случаях рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

При назначении лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер (как и любых других агонистов бета-2-адренорецепторов) пациентам с сахарным диабетом следует дополнительно контролировать содержание глюкозы в крови.

При применении топических кортикостероидов и кортикостероидов системного действия могут наблюдаться нарушения зрения. Если у пациента появляются такие симптомы, как размытость/нечеткость зрения или другие нарушения зрения, следует направить пациента к офтальмологу для консультации. Возможными причинами нарушений зрения могут быть катаракта, глаукома или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия (CSCR), которая регистрировалась у пациентов после применения топических кортикостероидов и кортикостероидов системного действия.

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер содержит лактозы моногидрат (<1 мг/ингаляция). Обычно такое количество лактозы не вызывает нежелательных реакций у пациентов с непереносимостью лактозы. Вспомогательное вещество лактоза содержит небольшое количество молочного белка, который может вызывать аллергические реакции.

Педиатрическая популяция

Рекомендуется регулярно контролировать рост детей, получающих длительное лечение ингаляционными кортикостероидами. Если рост замедляется, терапию следует пересмотреть с целью уменьшения дозы ингаляционного кортикостероида до минимальной дозы, при которой сохраняется эффективный контроль над симптомами бронхиальной астмы, если это возможно. Необходимо тщательно оценивать соотношение пользы терапии кортикостероидами и возможного риска задержки роста. При выборе терапии рекомендуется консультация детского пульмонолога.

Ограниченные данные долгосрочных исследований показывают, что большинство детей и

подростков, получавших терапию ингаляционными кортикостероидами, в конечном счете вырастали до нормальных для взрослых показателей роста. Вместе с тем сообщалось о незначительной (около 1 см) кратковременной задержке роста, в основном, в первый год лечения.

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ, получавших ингаляционные кортикостероиды, было зафиксировано повышение уровня заболеваемости пневмонией, в том числе пневмонией, требующей госпитализации. При этом наблюдалась некоторая взаимосвязь между увеличением риска возникновения пневмонии и увеличением дозы стероидов, однако эта взаимосвязь не была продемонстрирована во всех клинических исследованиях.

Убедительных клинических доказательств влияния класса ингаляционных кортикостероидов на уровень риска возникновения пневмонии не обнаружено.

Врачам следует проявлять бдительность в отношении возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические особенности подобных инфекционных заболеваний совпадают с симптомами обострений ХОБЛ.

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Предполагается, что сильные ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и ингибиторы протеазы ВИЧ) существенно увеличивают концентрацию будесонида в плазме крови, поэтому следует избегать совместного назначения этих лекарственных препаратов. Если это невозможно, временной интервал между приемом ингибитора CYP3A4 и будесонида должен быть как можно более протяженным (см. раздел 4.4). Пациентам, использующим сильные ингибиторы CYP3A4, не рекомендуется назначение лекарственного препарата Симбикорт в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания.

При одновременном приеме сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола в дозе 200 мг один раз в сутки и будесонида (однократная доза 3 мг) концентрация будесонида в плазме крови увеличивалась в среднем в 6 раз. При приеме кетоконазола через 12 часов после приема будесонида концентрация последнего в плазме крови повышалась в среднем в 3 раза, таким образом, было показано, что увеличение временного интервала между приемом лекарственных препаратов замедляет рост содержания будесонида в плазме крови. Ограниченные данные, касающиеся лекарственного взаимодействия сильных ингибиторов CYP3A4 с высокими дозами ингаляционного будесонида, указывают на то, что концентрация будесонида в плазме крови может значительно возрастать (в среднем в 4 раза) при одновременном назначении итраконазола (200 мг один раз в сутки) с ингаляционным будесонидом (однократная доза 1000 мкг).

Фармакодинамические взаимодействия

Бета-адреноблокаторы могут ослабить или ингибировать действие формотерола, поэтому не следует назначать лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер одновременно с бета-адреноблокаторами (в том числе глазными каплями) при отсутствии веских причин.

Сопутствующее лечение хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными лекарственными препаратами (терфенадином) и трициклическими антидепрессантами может вызывать удлинение интервала QT_c и увеличивать риск возникновения желудочковых аритмий.

Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и прием алкоголя могут ухудшить чувствительность сердечной мышцы к бета-2-симпатомиметикам.

Сопутствующее лечение ингибиторами моноаминоксидазы, а также лекарственными препаратами с аналогичными свойствами (например, фуразолидон, прокарбазин), может ускорить развитие гипертонических реакций.

Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов при проведении общей анестезии галогенизированными углеводородами.

Одновременное применение других бета-адренергических или антихолинергических лекарственных препаратов может оказывать дополнительный бронходилатирующий эффект.

Гипокалиемия повышает предрасположенность к развитию аритмий у пациентов, принимающих сердечные гликозиды.

Гипокалиемия может возникать при сопутствующей терапии агонистами бета-2-адренорецепторов и усиливаться при одновременном приеме производных ксантина, кортикостероидов и диуретиков (см. раздел 4.4).

Взаимодействия будесонида и формотерола с другими лекарственными препаратами, которые применяются для лечения бронхиальной астмы, отмечено не было.

Педиатрическая популяция

Исследования лекарственного взаимодействия были проведены только у взрослых.

4.6 Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные об использовании лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер или о совместном применении формотерола и будесонида во время беременности отсутствуют. В комбинированном исследовании эмбриофетального развития на крысах не было выявлено дополнительного влияния приема комбинации формотерола и будесонида на эмбриофетальное развитие.

Адекватные данные о применении формотерола у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных назначение формотерола приводило к развитию нежелательных реакций, в частности в репродуктивных исследованиях при очень высоких уровнях системной экспозиции (см. раздел 5.3).

Данные наблюдения примерно 2000 беременностей, в течение которых пациентка принимала лекарственный препарат, указывают на отсутствие повышенного тератогенного риска, связанного с использованием ингаляционного будесонида. Исследования на животных показали, что глюкокортикостероиды вызывают пороки развития плода (см. раздел 5.3). Вероятно, полученные на животных экспериментальные данные не корректно экстраполировать на человека при приеме лекарственного препарата в рекомендованных дозах.

Исследования на животных также выявили влияние приема избыточных доз глюкокортикоидов в пренатальном периоде на повышение риска задержки внутриутробного развития, развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, необратимых изменений плотности рецепторов глюкокортикоидов, оборот нейротрансмиттеров и поведенческих реакций при приеме доз ниже уровня тератогенности.

При беременности лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза от его применения превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля над симптомами бронхиальной астмы.

Грудное вскармливание

Будесонид выделяется с грудным молоком, однако при его применении в терапевтических дозах негативного воздействия на грудного ребенка не отмечено. Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко кормящих женщин. Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер может быть назначен кормящим женщинам лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка.

Влияние на фертильность

Данные о возможном влиянии будесонида на фертильность отсутствуют. В ходе проведения репродуктивных исследований с формотеролом на животных было обнаружено некоторое снижение показателей фертильности у самцов крыс при высоких значениях системной экспозиции (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер не оказывает или оказывает минимальное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, поэтому при его приеме могут наблюдаться нежелательные реакции, зарегистрированные для монопрепаратов будесонида и формотерола. На фоне совместного назначения двух действующих веществ (будесонид и формотерол) не наблюдалось увеличения частоты возникновения нежелательных реакций.

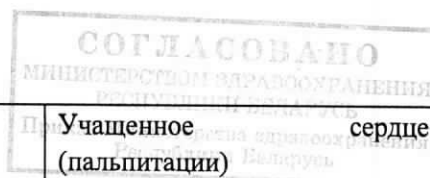
Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом лекарственного препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для агонистов бета-2-адренорецепторов побочные эффекты, как тремор и тахикардия, которые обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения.

Нежелательные реакции, зарегистрированные при приеме будесонида или формотерола, перечислены в таблице ниже и классифицированы по системно-органному классу и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 1.

Нежелательные реакции, классифицированные по системно-органному классу	Частота возникновения нежелательных реакций	Описание нежелательных реакций
Инфекции и инвазии	Часто	Кандидоз в ротоглотке Пневмония (у пациентов с ХОБЛ)
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, такие как экзантема, крапивница, зуд, дерматит, ангионевротический отек и анафилактические реакции
Нарушения со стороны эндокринной системы	Очень редко	Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержка роста, снижение минеральной плотности костной ткани
Нарушения со стороны обмена веществ	Редко	Гипокалиемиа
	Очень редко	Гипергликемия
Психические расстройства	Нечасто	Агрессия, повышенная психомоторная активность, тревога, нарушение сна
	Очень редко	Депрессия, расстройства поведения (преимущественно у детей)
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головные боли, тремор
	Нечасто	Головокружение
	Очень редко	Искажение вкусовых ощущений
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Размытость зрения (см. также раздел 4.4)
	Очень редко	Катаракта, глаукома

НД РБ
9626 - 2021



Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Часто	Учащенное сердцебиение (пальпитации)
	Нечасто	Тахикардия
	Редко	Аритмии (включая фибрилляцию предсердий, суправентрикулярную тахикардию и экстрасистолию)
	Очень редко	Стенокардия, удлинение скорректированного интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Перепады/скачки артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы	Часто	Легкое раздражение в горле, кашель, охриплость голоса/дисфония
	Редко	Бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кровоподтеки
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные судороги

Применение лекарственного препарата может вызвать развитие кандидоза в ротоглотке. Следует проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляции с целью снижения данного риска. Кандидоз ротоглотки обычно поддается лечению топическими противогрибковыми лекарственными препаратами, при этом прекращение терапии ингаляционными кортикостероидами не требуется. В случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки пациентам следует также полоскать рот водой после проведения ингаляций для купирования симптомов «по требованию».

Как и при применении других ингаляционных лекарственных препаратов, при приеме лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер очень редко может наблюдаться парадоксальный бронхоспазм (частота возникновения $<1/10\,000$) с немедленным усилением хрипов или развитием дыхательной недостаточности непосредственно после ингаляции. Парадоксальный бронхоспазм снимают назначением быстродействующего бронходилататора, причем лечение следует проводить безотлагательно. При этом необходимо немедленно прекратить применение лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер, обследовать пациента и, при необходимости, назначить альтернативную терапию (см. раздел 4.4).

При применении ингаляционных глюкокортикоидов, особенно при приеме высоких доз в течение длительного периода времени, возможно возникновение системных эффектов. Вероятность их возникновения меньше, чем при применении пероральных кортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минерализации костей, катаракта, глаукома. Также может

наблюдаться повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям и нарушение способности адаптации к стрессу.

Величина эффектов зависит от дозы, времени экспозиции, сопутствующего и предыдущего воздействия кортикостероида и индивидуальной чувствительности пациента.

Лечение агонистами бета-2-адренорецепторов может привести к увеличению уровня инсулина, свободных жирных кислот, глицерина и кетоновых тел в крови.

Педиатрическая популяция

Рекомендуется регулярно измерять рост детей, получающих длительную терапию ингаляционными кортикостероидами (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Сообщения о нежелательных реакциях направляйте по адресу»).

4.9 Передозировка

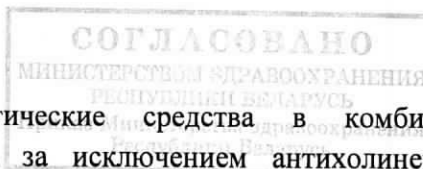
При передозировке формотеролом могут возникать симптомы, типичные для агонистов бета-2-адренорецепторов: тремор, головная боль и учащенное сердцебиение (пальпитации). В единичных случаях отмечались тахикардия, гипергликемия, гипокалиемия, удлинение скорректированного интервала QT, аритмия, тошнота и рвота. При передозировке может быть назначено поддерживающее и симптоматическое лечение. При острой обструкции бронхов прием формотерола в дозе 90 мкг в течение 3 часов не приводил к регистрации сигналов по безопасности.

При острой передозировке будесонидом, даже в избыточных дозах, развития клинически значимых симптомов не ожидается. При хроническом использовании в избыточных дозах может проявиться такое системное действие глюкокортикостероидов, как гиперкортицизм и угнетение функции надпочечников.

В случае необходимости отмены лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер из-за передозировки формотеролом следует рассмотреть вопрос о назначении соответствующего ингаляционного кортикостероида.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства



Фармакотерапевтическая группа: Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, за исключением антихолинергических средств.

Код АТХ: R03AK07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер содержит формотерол и будесонид, которые оказывают различное действие и проявляют аддитивный эффект в отношении снижения частоты обострений бронхиальной астмы. Особые свойства будесонида и формотерола позволяют использовать комбинацию этих двух веществ как при поддерживающей терапии бронхиальной астмы, так и при комбинированной терапии: поддерживающей и облегчающей симптомы заболевания.

Будесонид

Будесонид – глюкокортикостероид, после ингаляции оказывает дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, уменьшая выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы. При назначении будесонида в форме ингаляций отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных реакций, чем при применении системных кортикостероидов. Точный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов неизвестен.

Формотерол

Формотерол – селективный агонист бета-2-адренорецепторов, при вдыхании вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронходилатирующий эффект является дозозависимым, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема однократной дозы.

Клиническая эффективность и безопасность

Бронхиальная астма

Клиническая эффективность поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом

Клинические исследования, проведенные у взрослых пациентов, показали, что добавление формотерола к будесониду уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострений заболевания.

В двух 12-недельных клинических исследованиях было показано, что терапевтический эффект применения комбинированного лекарственного препарата (будесонид/формотерол) в отношении функции легких идентичен эффекту при совместном приеме монопрепаратов будесонида и формотерола и превосходит терапевтический эффект монопрепарата будесонида. Во всех группах лечения пациенты принимали агонист бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию». При этом признаков ослабления противоастматического эффекта лекарственного препарата с течением времени не наблюдалось.

Было также проведено два 12-недельных клинических исследования на педиатрической популяции, в ходе которых 265 детей в возрасте 6-11 лет получали поддерживающую дозу будесонида/формотерола (2 ингаляции 80 мкг/4,5 мкг/доза два раза в день) и агонист бета-2-адренорецепторов короткого действия «по требованию». В обоих исследованиях функция легких улучшалась на фоне проводимой терапии, лечение хорошо переносилось по сравнению с назначением соответствующей дозы монопрепарата будесонида.

Клиническая эффективность будесонида/формотерола в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания

В пяти двойных слепых клинических исследованиях безопасности и эффективности принимали участие всего 12076 пациентов с бронхиальной астмой (4447 пациентов были рандомизированы в группу пациентов, получающих будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания). Продолжительность проведения исследований составляла от 6 до 12 месяцев. В исследования включались пациенты, у которых сохранялись симптомы бронхиальной астмы на фоне проводимой терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Применение комбинации будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы, приводило к клинически значимому снижению числа тяжелых обострений заболевания во всех пяти клинических исследованиях, при этом различия были статистически достоверными. В исследовании 735 сравнивали терапевтический эффект будесонида/формотерола в более высокой поддерживающей дозе с эффектом тербуталина, назначаемого для облегчения симптомов заболевания. В исследовании 734 сравнивали терапевтический эффект будесонида/формотерола в аналогичной поддерживающей дозе с эффектом формотерола или тербуталина, назначаемых для облегчения симптомов заболевания (см. таблицу 2). В клиническом исследовании 735 показатели функции легких, контроль над симптомами заболевания и частота использования лекарственного препарата, облегчающего симптомы заболевания, были аналогичными во всех группах лечения. В исследовании 734 симптомы заболевания были менее выражены, частота использования лекарственного препарата, облегчающего симптомы заболевания, снижалась, а функция легких улучшилась в группе будесонида/формотерола по сравнению с группами формотерола и тербуталина. В пяти исследованиях пациенты, получавшие будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии, облегчающей симптомы заболевания, не пользовались ингаляциями для облегчения симптомов в течение 57% времени (суммарное количество дней терапии принимали за 100%). Признаков развития привыкания с течением времени не наблюдалось.



Таблица 2. Обзор случаев серьезного обострения заболевания в ходе клинических исследований

Номер исследования Продолжительность исследования	Группы лечения	n (количество пациентов)	Серьезные обострения заболевания ^a	
			Кол-во случаев	Кол-во случаев/ пациенто- год
Исследование 735 6 месяцев	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + прием по требованию	1103	125	0,23 ^b
	Будесонид/формотерол 320/9 мкг два раза в сутки + тербуталин 0,4 мг по требованию	1099	173	0,32
	Салметерол/флутиказон 2 x 25/125 мкг два раза в сутки + тербуталин 0,4 мг по требованию	1119	208	0,38
Исследование 734 12 месяцев	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + прием по требованию	1107	194	0,19 ^b
	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + формотерол 4,5 мкг по требованию	1137	296	0,29
	Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг два раза в сутки + тербуталин 0,4 мг по требованию	1138	377	0,37

^a Госпитализация/экстренная медицинская помощь или терапия пероральными стероидами

^b Снижение количества обострений статистически значимо (значение $P < 0.01$) относительно обеих групп сравнения

Сопоставимая эффективность и безопасность применения комбинации будесонид/формотерол у подростков и взрослых пациентов была продемонстрирована в 6 двойных слепых исследованиях, включая пять исследований, упомянутых выше, и одно дополнительное исследование с назначением более высокой поддерживающей дозы: 160 мкг/4,5 мкг/доза по две ингаляции два раза в день. Выводы клинических исследований были основаны на оценке данных 14385 пациентов с бронхиальной астмой, включая 1847 пациентов подросткового возраста. Количество пациентов подросткового возраста, принимавших более 8 ингаляций в течение как минимум одного дня в ходе исследования на фоне поддерживающей терапии (будесонид/формотерол) и терапии, облегчающей симптомы, было ограниченным, подобный режим использования лекарственного препарата был нечастым.

В двух других клинических исследованиях с участием пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с развитием острого приступа бронхиальной астмы, после ингаляций будесонида/формотерола купирование симптомов (снятие бронхоспазма) наступало также быстро и эффективно, как и после назначения сальбутамола и формотерола.

ХОБЛ

В двух клинических исследованиях продолжительностью 12 месяцев у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ изучали влияние лекарственных препаратов на функцию легких и количество обострений заболевания (под обострениями подразумевались: курс лечения пероральными стероидами и/или курс антибиотикотерапии и/или случаи госпитализации). Критерием включения пациентов в оба исследования было значение объема форсированного выдоха у пациента до назначения бронходилататора; значение $ОФВ_1$ должно было составлять $<50\%$ от нормы. Медиана значения $ОФВ_1$ после приема бронходилататора на этапе включения пациентов в исследования составляла 42% от нормы. Среднее количество обострений в год (критерии обострения определены выше) значительно снизилось у пациентов, принимавших будесонид/формотерол, по сравнению с пациентами, принимавшими только формотерол или плацебо (средний показатель 1,4 по сравнению с 1,8-1,9 в группе плацебо/формотерол). Среднее количество дней, когда пациенты принимали пероральные кортикостероиды в течение 12 месяцев, несколько снизилось в группе будесонида/формотерола (7-8 дней на 1 пациента в год по сравнению с 11-12 и 9-12 днями в группах плацебо и формотерола, соответственно). Терапия будесонидом/формотеролом не показала большую эффективность в отношении функции легких (оценка значения $ОФВ_1$) по сравнению с монотерапией формотеролом.

5.2 Фармакокинетические свойстваАбсорбция

Комбинация фиксированных доз будесонида и формотерола (в составе лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер) биоэквивалентна соответствующим монопрепаратам (будесониду и формотеролу) в отношении их системного действия. Несмотря на это, было отмечено некоторое усиление супрессии кортизола после приема фиксированной комбинации по сравнению с монопрепаратами. Предполагается, что это различие не влияет на клиническую безопасность применения лекарственного препарата.

Доказательства фармакокинетического взаимодействия будесонида и формотерола отсутствуют.

Фармакокинетические показатели будесонида и формотерола были сопоставимы после их приема в виде монопрепаратов и в составе комбинации фиксированных доз (лекарственный препарат Симбикорт Турбухалер). При применении комбинированного лекарственного препарата АУС будесонида была несколько больше, всасывание происходило быстрее, и величина C_{max} была выше.

Максимальная концентрация формотерола в плазме крови при введении в составе комбинированного лекарственного препарата была аналогичной максимальной концентрации при введении монопрепарата.

Ингалируемый будесонид быстро абсорбируется и достигает C_{max} в плазме крови через 30 минут после проведения ингаляции. По данным исследований, средняя доза будесонида,

достигающая легких после проведения ингаляции, составляла 32-44% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляла примерно 49% от доставленной дозы. У детей в возрасте от 6 до 16 лет средняя доза будесонида, достигающая легких после проведения ингаляции, не отличалась от аналогичного показателя у взрослых пациентов. Конечные концентрации активного вещества в плазме крови не определялись.

Ингалируемый формотерол быстро абсорбируется и достигает $C_{\max}$ в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Средняя доза формотерола, достигающая легких после проведения ингаляции, составляла 28-49% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляла около 61% от доставленной дозы.

Распределение и биотрансформация

Уровень связывания с белками плазмы крови составляет приблизительно 50% и 90% для формотерола и будесонида, соответственно. Объем распределения оставляет около 4 л/кг для формотерола и около 3 л/кг для будесонида. Формотерол инактивируется главным образом через реакции конъюгации с образованием активных О-деметилованных и деформированных метаболитов, представляющих собой инактивированные конъюгаты. Будесонид подвергается интенсивной биотрансформации (около 90%) при «первом прохождении» через печень с образованием метаболитов, обладающих низкой глюкокортикоидной активностью. Глюкокортикоидная активность основных метаболитов: 6-бета-гидроксбудесонида и 16-альфа-гидрокси-преднизолон - не превышает 1% от активности будесонида. Доказательств взаимодействия метаболитов или протекания реакции замещения между будесонидом и формотеролом не обнаружено.

Выведение

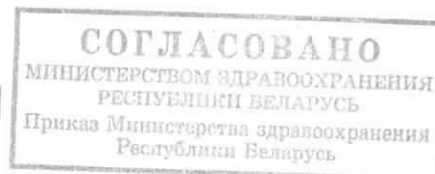
Большая часть доставленной дозы формотерола метаболизируется в печени и выводится через почки. После ингаляции 8-13% доставленной дозы формотерола выводится в неизменном виде с мочой. Формотерол имеет высокий показатель системного клиренса (примерно 1,4 л/мин); значение $T_{1/2}$ составляет в среднем 17 часов.

Элиминация будесонида осуществляется преимущественно с участием фермента CYP3A4. Метаболиты будесонида выводятся с мочой в неизменном виде или в форме конъюгатов. В моче обнаруживается лишь незначительное количество неизменного будесонида. Будесонид имеет высокий показатель системного клиренса (примерно 1,2 л/мин); период полувыведения из плазмы крови после внутривенного введения составляет в среднем 4 часа.

Фармакокинетика формотерола у детей не изучалась. 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.

Линейность/нелинейность

Значение системной экспозиции для будесонида и формотерола коррелирует линейным образом с доставленной дозой.



5.3 Доклинические данные по безопасности

Токсичность, зафиксированная в исследованиях на животных при применении будесонида и формотерола в комбинации или в виде монопрепаратов, была обусловлена эффектами, связанными с чрезмерной фармакологической активностью.

В репродуктивных исследованиях на животных было показано, что кортикостероиды, такие как будесонид, вызывают пороки развития плода (расщелины неба, пороки развития скелета). Однако полученные экспериментальные данные на животных не являются показательными для человека при приеме лекарственного препарата в рекомендуемых дозах. Репродуктивные исследования на животных с применением формотерола показали некоторое снижение фертильности у самцов крыс при высоких значениях системной экспозиции (значительно превышающих значения экспозиции при клиническом использовании), также были зафиксированы случаи потери яйцеклетки на стадии имплантации, снижение параметра ранней постнатальной выживаемости и пониженная масса тела при рождении. Однако экстраполяция этих данных, полученных в экспериментах с животными, на человека не является корректной.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (содержит белки молока).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить упаковку плотно закрытой для защиты от проникновения влаги.

6.5 Тип и содержимое упаковки

60 доз в пластиковом ингаляторе, состоящем из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с контролем первого вскрытия вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Особых требований нет.

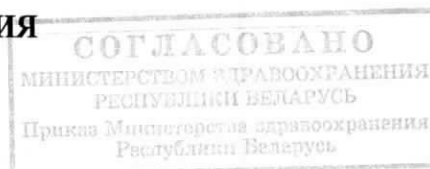
6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

AstraZeneca AB

Форскаргатан 18, SE-151 85 Содерталье, Швеция (Forskargatan 18, SE-151 85 Södertälje, Sweden).

Сообщения о нежелательных реакциях, выявленных на территории Республики Беларусь, направляйте по адресу:

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Товарищеский пер., 2а, 220037, г. Минск, Республика Беларусь

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Также Вы можете использовать электронный адрес производителя:

Frontiers-PV@astrazeneca.com, или передать сообщение по телефону 24/7: +375 29 158-98-00.

Если у Вас возник вопрос, касающийся применения, эффективности и/или безопасности лекарственного препарата, Вы можете отправить запрос на получение медицинской информации на электронный адрес: Frontiers-MI@astrazeneca.com.